

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

N° 213

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Travail du Service et du Laboratoire de M. le Docteur LESNÉ
à l'Hôpital Trousseau

LA DIPHTÉRINO-RÉACTION

et

SA VALEUR SÉMIOLOGIQUE.

Son application à l'Etude des Immunités antidiphtériques

PAR

J. LANGERON

Né le 26 Décembre 1891, à Pont-des-Vernes (S.-et-L.)

Diplômé de l'Ecole de Puériculture de la Faculté de Médecine de Paris

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1922

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE.

Travail du Service et du Laboratoire de M. le Docteur LESNÉ
à l'Hôpital Trousseau

LA DIPHTÉRINO-RÉACTION

et

SA VALEUR SÉMIOLOGIQUE.

Son application à l'Etude des Immunités antidiphtériques

PAR

J. LANGERON

Né le 26 Décembre 1891, à Pont-des-Vernes (S.-et-L.)

Diplômé de l'Ecole de Puériculture de la Faculté de Médecine de Paris

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1922



Faculté de Médecine de Paris

DOYEN.....

PROFESSEURS.....

Anatomie.....
 Anatomie médico-chirurgicale.....
 Physiologie.....
 Physique médicale.....
 Chimie organique et chimie générale.....
 Bactériologie.....
 Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....
 Pathologie et Thérapeutique générale.....
 Pathologie médicale.....
 Pathologie chirurgicale.....
 Anatomie pathologique.....
 Histologie.....
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Thérapeutique.....
 Hygiène.....
 Médecine légale.....
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
 Pathologie expérimentale et comparée.....

Clinique médicale.....

Hygiène et clinique de la 1^{re} enfance.....
 Clinique des maladies des enfants.....
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'en-
 céphale.....
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....
 Clinique des maladies du système nerveux.....
 Clinique des maladies contagieuses.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....
 Clinique des maladies des voies urinaires.....

Clinique d'accouchement.....

Clinique gynécologique.....
 Clinique chirurgicale infantile.....
 Clinique thérapeutique.....
 Clinique oto-rhino-laryngologique.....
 Clinique thérapeutique chirurgicale.....

M. ROGER

MM.

NICOLAS
 CUNEO
 CH. RICHET
 André BROCA.
 DESGREZ
 BEZANÇON
 BRUMPT
 MARCEL LABBE
 RENON
 LECENE.
 LETULLE
 PRENANT
 POUCHET
 CARNOT
 LÉON BERNARD
 BALHAZARD
 MENETRIER
 ROGER
 ACHARD
 WIDAL
 GILBERT
 CHAUFFARD
 MARFAN
 NOBECOURT

X.

JEANSELME
 PIERRE MARIE
 • TEISSIER
 DELBET
 LEJARS
 HARTMANN
 GOSSET
 DE LAPERSONNE
 LEGUEU
 BAR
 COUVELAIRE
 BRINDEAU
 J. L. FAURE
 AUGUSTE BROCA
 VAQUEZ
 SEBILLEAU
 DUVAL

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI
 ALGLAVE
 BASSET
 BAUDOIN
 BLANCHETIERE
 BRANCA
 CAMUS
 CHAMPY
 CHEVASSU
 CHIRAY
 CLERC
 DEBRÉ
 DESMAREST

DUVOIR
 FIESSINGER
 GARNIER
 GOUGEROT
 GREGOIRE
 GUENIOT
 GUILLAIN
 GUILLEMINOT
 HEITZ-BOYER
 JOYEUX
 LABBE (HENRI)
 LAIGNEL-LAVASTINE
 LANGLOIS

LARDENNOIS
 LE LORIER
 LEMIERRE
 LEQUEUX
 LEREBoullet
 LERI
 LEVY-SOLAL
 MATHIEU
 METZGER
 MOCQUOT
 MULON
 OKINCZYC
 PHILIBERT

RATHERY
 RETTERER
 RIBIERRE
 RICHAUD
 ROUSSY
 ROUVIERE
 SCHWARTZ (A)
 TANON
 TERRIEN
 TIFFENEAU
 VILLARET

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE,

Auxquels je dédie ce travail, bien faible témoignage de la reconnaissance que je leur dois, et de l'amour filial que je leur porte.

A MA BIEN CHÈRE FEMME.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBÉCOURT

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur de
présider notre thèse.*

A MON MAITRE, MONSIEUR LE DOCTEUR LESNÉ,

*A qui je dois l'idée de ce travail et que je ne
saurais trop remercier tant de son enseigne-
ment pendant le temps trop bref passé dans
son service, que de ses précieux conseils au
cours de la préparation de cette thèse.*

818
A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

M. LE PROFESSEUR PRENANT.

M. LE DOCTEUR BRANCA,
CHEF DES TRAVAUX PRATIQUES D'HISTOLOGIE

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

M. LE DOCTEUR ARROU

M. LE PROFESSEUR RENON

M. LE PROFESSEUR CHEVASSU

M. LE DOCTEUR KLIPPEL

M. LE DOCTEUR DEMOULIN (*in memoriam*)

M. LE DOCTEUR CHEVRIER

M. LE DOCTEUR LESNÉ

A M. LE DOCTEUR JACQUES

CHIRURGIEN DE L'HOPITAL DES MINES DE BLANZY

ET A M. LE DOCTEUR PLANQUE

*Qui furent de si bons maîtres pour moi
pendant la guerre.*

A M. COUDRY

PROFESSEUR DE CHIMIE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE BESANÇON

A M. LE DOCTEUR LELIÈVRE

CHEF DE LABORATOIRE A LA CLINIQUE BAUDELLOCQUE

Introduction

Schick, en 1913, proposa une méthode simple, inoffensive, destinée à mettre en évidence si le sujet sur lequel elle était pratiquée, était susceptible ou non de contracter la diphtérie.

Il injectait dans le derme une certaine quantité de toxine diphtérique diluée et estimait qu'à une réaction positive correspondait la receptivité et à une réaction négative un état réfractaire.

Cette opinion fut admise plus tard par Park et Zingher, ainsi d'ailleurs que par un grand nombre d'auteurs.

Schick montra qu'un sujet qui réagissait positivement présentait toujours une réaction négative après une injection de sérum antidiphtérique et cela spécifiquement.

Il ressort d'autre part, des travaux des auteurs Américains, que, chez les individus à réaction positive, la vaccination antidiphtérique, en même temps qu'elle provoque une augmentation du pouvoir antitoxique, rend la réaction négative.

Appliquée à un grand nombre d'individus cette réaction se montra négative chez certains d'entre eux qui n'avaient jamais eu d'atteinte diphtérique et qui n'avaient jamais reçu, ou du moins depuis fort longtemps du sérum antidiphtérique.

Ils furent considérés comme réfractaires et l'on nomma leur immunité : *immunité naturelle*.

L'existence de cet état réfractaire spontané est du reste connue depuis longtemps. Trousseau dans ses cliniques, en 1860, mettait es parallèle les cas de contagion de : Valleix, Blache, Gilbert, et les essais infructueux d'inoculation qu'il avait tentés sur lui-même en 1828, ainsi que Peter en 1856, en se badigeonnant la gorge avec des fausses membranes prélevées dans le pharynx de diphthériques. Il montrait ainsi que, vis-à-vis de la diphthérie, les individus normaux se distinguaient en réfractaires et réceptifs.

La réaction de Schick permettait donc de résoudre un des plus gros problèmes de la prophylaxië antidiphthérique : le groupement des sujets en réfractaires et en réceptifs vis-à-vis de la diphthérie.

Mais cette méthode tomba en discrédit en Allemagne à cause des imperfections de la technique, semble-t-il. Reprise et modifiée par Park et Zingher aux Etats-Unis elle a permis à de nombreux auteurs Américains de faire des recherches fructueuses.

Pourtant, même, récemment, des travaux discordants ont été publiés ; c'est ce qui amena notre Maître, M. le Dr Lesné, à nous demander de reprendre cette étude.

Nous nous sommes d'abord proposé d'étudier dans une première partie, la technique de la réaction de Schick, modifiée par Park et Zingher afin de bien mettre en évidence les erreurs qui pourraient relever de fautes de technique.

Après en avoir montré les temps délicats, la simplicité d'exécution et la fidélité, nous avons abordé la discussion de sa valeur séméiologique.

A l'aide de cette nouvelle méthode d'investigation (que nous appelons après M. J. Renault « La Diphtérino-réaction » et par abréviation la D. R.) directement applicable à l'homme, nous avons étudié les différentes immunités antidiphtériques.

Nous nous sommes tout d'abord, attaché, dans une deuxième partie, à la connaissance de l'immunité naturelle. Nous nous sommes préoccupé ensuite de savoir l'influence que pouvait avoir sur elle un certain nombre de facteurs tels que : l'âge, le milieu, la race, l'hérédité, la maladie, certains états physiologiques.

Dans une troisième partie nous avons étudié un certain nombre de points relatifs à l'immunité passive : les voies d'introduction du sérum antidiphtérique, la vitesse de diffusion du sérum dans l'organisme, et la durée de l'immunité conférée par des injections première, seconde, troisième et quatrième, du sérum antidiphtérique.

Enfin nous montrons que l'immunité passive ne peut s'expliquer par la simple présence d'antitoxine dans le sang, mais par la fixation de cette antitoxine dans les divers tissus de l'organisme.

La quatrième partie est réservée à l'étude de l'immunité active que peut conférer une atteinte diphtérique ainsi que celle obtenue par la vaccination antidiphtérique.

Nous terminons notre thèse en abordant, à l'aide des faits que nous venons de passer en revue, le problème de la prophylaxie antidiphtérique.

Nous tenons à exprimer encore toute notre gratitude à notre Maître, M. le D^r Lesné, pour les conseils qu'il n'a cessé de nous donner dans la préparation de ce travail.

Nous remercions bien sincèrement M. le D^r Boutelier, ancien interne des hôpitaux de Paris, pour avoir bien voulu nous venir en aide dans la mise au point de notre thèse.

Nous sommes reconnaissant à M. le Professeur Couvelaire, ainsi qu'à M. le Docteur Devraigne, accoucheur des hôpitaux de Paris, de nous avoir permis de faire des recherches dans leur service.

Nous remercions M. le D^r Pierre-Louis Marie, chef de laboratoire à l'Hôpital des Enfants malades, de nous avoir montré comment il préparait sa dilution de toxine diphtérique et comment il pratiquait la diphtérino-réaction ; ainsi que M. Blamoutier, interne des hôpitaux de Paris, pour les renseignements qu'il nous a fournis sur l'étude de la durée de l'immunité passive.

PREMIERE PARTIE

La Diphtérino-réaction, sa technique, sa valeur séméiologique

1. — QU'EST-CE QUE LA DIPHTÉRINO-RÉACTION ?

A la base de la diphtérino-réaction se place l'étude de l'état réfractaire à la diphtérie et du pouvoir antitoxique des sérums. C'est en effet en partant de ces notions que Schick a découvert sa méthode.

Nous avons vu dans l'introduction que l'on peut diviser les individus en 2 groupes, les réfractaires et les réceptifs vis-à-vis de la diphtérie. Cet état réfractaire peut exister en dehors d'atteintes diphtériques antérieures manifestes, en dehors de toute injection sérique spécifique. Il semble être un véritable état d'immunité spontanée ou immunité naturelle.

On a trouvé une explication facile de cette immunité en invoquant l'existence d'un pouvoir antitoxique variable dans le sérum des individus normaux.

C'est dans ce sens que se sont orientées de multiples recherches.

Dès le début de ses travaux sur la sérothérapie, Roux avait constaté que le sérum des chevaux normaux jouissait d'un pouvoir neutralisant vis-à-vis de la toxine diphtérique.

Abel, en 1894, montre que le sérum d'individu sain, n'ayant pas eu la diphtérie, peut jouir de cette propriété.

En 1895, Wassermann montre que le pouvoir antitoxique du sérum est très variable, d'un homme à l'autre.

Orlowsky, puis Loos, en 1895, établissent l'existence d'antitoxine dans le sérum d'enfant normal.

En 1896, Fischl et Wunscheim montrent que le sérum du sang pris dans le cordon ombilical du nouveau-né peut, *in-vitro*, neutraliser la toxine diphtérique.

Schmid et Pflanz, en 1896, mettent en évidence dans le lait des nourrices saines, l'existence d'une antitoxine.

Enfin, en 1914, Groer et Kassovitz concluent que le pouvoir antitoxique que l'on constate dans le sérum des individus normaux est de même nature que celui développé au cours de l'immunisation active.

Nous voyons donc que, comme l'immunité passive, nous pourrions, après l'exposé des faits précédents, considérer l'immunité naturelle comme étant due à la présence d'antitoxine diphtérique dans le sérum.

On a, d'autre part, proposé différentes méthodes de mesure du pouvoir antitoxique des sérums.

Behring, le premier, a indiqué une technique de dosage, en voici le principe.

On titre une toxine diphtérique en cherchant la dose minima léthale (D. M. L.). Cette D. M. L. est une dose telle qu'injectée à un cobaye de 250 gr. elle le tue en 96 heures.

Puis on mélange *in vitro* à un nombre connu de D. M. L. une certaine quantité du sérum à étudier.

Après un séjour d'une demi-heure à l'étuve, ce liquide est injecté sous la peau d'un cobaye de 250 gr.

On répète un certain nombre d'expériences dans lesquelles on fait varier la quantité de sérum ajoutée à la dose de toxine employée, de façon à obtenir un produit qui tuera l'animal en 96 heures.

Il est clair que dans ce dernier cas la quantité de toxine non neutralisée est égale à une D. M. L. Le sérum ajouté aura donc neutralisé autant de D. M. L. que l'on en avait employées, moins une.

Behring définit l'unité antitoxique comme correspondant à la quantité d'antitoxine nécessaire à la neutralisation *in vitro* de 100 D. M. L.

Mais cette méthode présente de telles causes d'erreur qu'elle a dû être abandonnée en pratique ; ce qui la rend défectueuse c'est l'instabilité de la toxine diphtérique et aussi la variabilité de ses propriétés suivant les souches microbiennes qui la fournissent.

Aussi Erlich la modifia, choisissant comme étalon de comparaison un certain sérum antidiphtérique dit *Standard sérum* dont une quantité déterminée choisie arbitrairement, représentait l'unité. Cette dose correspond approximativement à l'unité définie par Behring.

Le sérum desséché dans le vide, conservé en ampoules scellées en présence d'anhydride phosphorique, à l'obscurité et à la glacière, garde intact son pouvoir antitoxique pendant un grand nombre d'années.

Pour faire l'étude d'un sérum, on fait un mélange d'une

unité antitoxique d'Erlich avec une dose de toxine telle, que lorsqu'on injecte ce liquide à un cobaye il le tue en 96 heures environ.

Puis on cherche quelle est la quantité de sérum qui ajoutée à la même dose de toxine, reproduira un résultat identique.

Il est évident que la quantité de sérum employée correspond à l'unité antitoxique d'Erlich.

Römer, Marx modifièrent la méthode d'Erlich pour avoir un moyen de dosage beaucoup plus sensible. Marx n'étudie pas l'effet général de l'injection sous-cutanée du mélange toxine-sérum, mais la réaction locale de la peau, œdème, rougeur, sphacèle, etc., qui suit cette intervention. Römer emploie des doses plus faibles de mélange ne mettant pas la vie du cobaye en danger et étudie son action en injection intra-dermique. L'injection de la toxine diphtérique à une certaine dose et à un certain état de dilution, provoque : de la rougeur, de l'œdème, la chute des poils et du sphacèle. On détermine la dose minima nécessaire pour obtenir une réaction constante et l'on étudie l'action du sérum sur cette dose. Cette méthode est, paraît-il, extrêmement sensible.

Nous entrevoyons déjà comment Schick sera amené à découvrir sa réaction.

Puisque, comme nous l'avons vu précédemment, les auteurs allemands avaient montré que l'état réfractaire était dû à la présence d'antitoxine dans le sang. Schick eu l'idée de mettre en évidence cette anti toxine en injectant dans le derme de l'homme lui-même, une certaine dose de toxine diluée. Il fit l'expérience sur 50 sujets de la façon suivante :

Il leur injectait dans la peau de la face antérieure de la partie supérieure de l'avant-bras $1/10$, de c. m. c. d'une solution de toxine diphtérique telle, que cette quantité contenait $1/50$ (0,02) de la dose minima mortelle pour un cobaye en 96 heures. En même temps il dosait le pouvoir antitoxique du sérum de ces individus par la méthode de Marx. Les réactions qui se manifestaient au moins par une plaque érythémateuse de 1 cm de diamètre, furent dites positives, parfois on en observait de plus fortes avec œdème, rougeur, un peu de sphacèle au centre, elles étaient dites très positives. On observait ces faits le lendemain. L'auteur remarqua dans la suite que ces zones réactionnelles se pigmентаient. Ainsi put-on séparer les sujets examinés en deux groupes, ceux à réaction positive et ceux à réaction négative (absence de réaction). Schick constata que tous ceux du premier groupe avaient un sérum dont la teneur en unité antitoxique était inférieure à 0,0155 par cmc et tous ceux du 2^e groupe avaient un pouvoir antitoxique plus grand. Behring admet qu'une teneur du sérum en antitoxine comprise entre 0,01 et 0,02 d'unité antitoxique par cmc correspond à un état d'immunité du sujet vis-à-vis de la diphtérie.

Par conséquent, la méthode que proposait Schick permettait facilement de distinguer les individus réfractaires des réceptifs.

Les élèves de Schick, Michiels, Loewenstein confirmèrent les résultats. En 1920, deux savants hollandais, E. Gorter et Ten Bokkel Huinink, contrôlèrent cette épreuve en dosant la teneur en antitoxine (par la méthode de Marx) du sérum des individus examinés. Ils obtinrent les mêmes résultats : tous les sujets à réaction positive avaient un sérum dont la

teneur en antitoxine était moindre de 0,02 d'unité par cmc et ceux à réaction négative avaient une teneur supérieure.

Mais cette méthode renferme en elle-même une cause d'erreur. La toxine diphtérique n'est pas seulement de la toxine soluble pure mais un mélange de peptones du bouillon employé pour faire la culture, de sels minéraux, de toxine soluble et de substances provenant de la lyse des corps microbiens.

Or, nous savons que certains sujets, les tuberculeux entre autres, réagissent même à l'eau salée ; ce fut la raison pour laquelle cette épreuve tomba en discrédit en Allemagne.

Aussi la technique de Schick n'est-elle plus employée actuellement sous sa forme primitive, on ne l'utilise plus qu'avec les modifications apportées par les auteurs Américains.

Ces modifications consistent essentiellement dans l'emploi simultané d'intra-dermo à la toxine chauffée et à la toxine non chauffée et dans la comparaison des réactions qu'elles déterminent.

La différence que l'on pourra constater est due à la seule disparition de la toxine soluble dans la dilution chauffée.

Cette méthode permet donc d'apprécier la réaction due à la toxine soluble en dehors de celles que peuvent provoquer les éléments qui l'accompagnent.

II. — LA PRATIQUE DE LA D. R. — SON INTERPRÉTATION.

Nous avons utilisé cette méthode mise au point en Amérique et que de nombreux auteurs français ont déjà fort bien décrite.

D'abord peu employée en France, elle fut vulgarisée plus tard par différents auteurs, entre autres MM. Weil-Hallé, Lereboullet, Aviragnet, H. Méry, G. Guinon et P.-L. Marie, MM. Jules Renault et P.-P. Lévy, MM. Lesné et Blamoutier.

Actuellement elle prend de plus en plus une grande extension dans la prophylaxie antidiphthérique.

Nous allons décrire :

- a) *La préparation de la toxine utilisée dans l'épreuve ;*
- b) *La technique de l'épreuve ;*
- c) *L'interprétation des résultats.*

a) PRÉPARATION DE LA TOXINE

Ceci représente une opération délicate, puisque le liquide doit nous permettre le dosage de l'antitoxine présente dans le sang.

Un certain nombre de précautions sont à prendre concernant le choix de la toxine et la préparation de la dilution.

L'importance du choix de la toxine est considérable ; en effet Erlich a montré que le pouvoir toxique d'un bouillon diphthérique conservé à l'obscurité et dans la glacière (car cette substance est éminemment sensible aux radiations lumineuses et même aux faibles élévations thermiques) dimi-

nue très rapidement le premier et le deuxième mois, diminue, mais un peu moins vite, jusqu'au douzième mois et qu'arrivée à cette époque sa teneur en toxique ne varie plus guère jusque vers le dix-huitième. De plus cette toxine doit être pauvre en substances bactériolytiques dites endotoxines. C'est pourquoi les Américains proposent d'employer un bouillon où le bacille n'a cultivé que 6 jours et conservé un an à la glacière.

Beaucoup d'auteurs français décrivent l'emploi de la toxine fraîche. Nous considérons que le dosage du pouvoir toxique du bouillon doit être effectué chaque fois que l'on se sert d'une telle substance et, par suite expose, par les erreurs inévitables dans le dosage, à des expériences non comparables entre elles. Aussi conseillons-nous l'emploi des toxines stabilisées, c'est-à-dire vieilles d'au moins un an et conservées à la glacière. De même nous emploierons uniquement des solutions faites extemporanément ; à la rigueur, on pourra très bien utiliser une dilution vieille de 24 heures ou de 48 au plus si elle est conservée à la glacière.

La dilution que l'on doit employer doit être telle que 5 cmc contiennent une D. M. L. parce que la dose que l'on injecte dans le derme d'un sujet à examiner doit être de $1/50$ (0,02) de D. M. L. et doit être contenu dans $1/10$ cc. de liquide.

Afin de fixer les idées il nous faut choisir une toxine type comme exemple, nous admettrons dorénavant comme convenu que la toxine dont nous parlerons sera la même que celle qui nous a servi dans nos expériences et que l'on peut considérer comme définie de la façon suivante :

Elle a été fournie par une culture de bacilles diphtériques (bacille américain) ayant végété pendant 6 jours sur bouillon ; mise en ampoules scellées, elle a été conservée un an à la glacière et alors son pouvoir toxique est de $1/150$. Ce qui veut dire que un cmc. d'une dilution d'une partie de toxine dans 150 parties d'eau physiologique contient une D. M. L. Cette dose léthale est donc contenue dans $1/150$ de cc de toxine brute.

Puisqu'il faut préparer une dilution telle que 5 cc contiennent une D. M. L. avec une toxine dont $1/150$ de cc renferme cette dose léthale, il suffira de diluer notre toxine dans $5 \times 150 = 750$ fois son volume de sérum physiologique.

Pour préparer notre dilution différents objets nous sont nécessaires :

1° 2 fioles de verre à fond plat dits d'Erlenmeyer, l'un destiné à contenir la dilution non chauffée, l'autre la dilution chauffée. Nous avons eu soin de toujours les choisir différents l'un de 100 cmc, l'autre de 60 cc et de toujours réserver le plus grand à la toxine non chauffée.

2° Une pipette ordinaire, mais finement effilée ;

3° Une pipette à boule ;

4° Une pipette de 1 cc graduée au $1/10$ de cc. Bien que dites de précision, les pipettes graduées ne sont pas rigoureusement comparables entre elles, nous nous servons toujours de la même. Nous nous servons toujours également des mêmes divisions de notre instrument pour mesurer le prélèvement de toxine.

5° Un petit tube du genre de ceux utilisés dans l'étude de l'hémolyse, dans lequel notre pipette graduée pourra pénétrer aisément jusque dans le fond ;

6° Une pince, de Kocher par exemple ;

7° Un bec de Bunsen ;

8° Un bain-marie porté à 75°.

Dans le flacon d'Erlenmayer de 100 cmc., nous mettons 75 cmc. de sérum physiologique, on stérilise à l'autoclave et l'on porte à la glacière.

Ce liquide nous servira à préparer la dilution de toxine. Nous avons vu que son taux devait être de 1 pour 750. Comme on a intérêt à ménager sa toxine brute et que 75 cc de dilution suffisent amplement pour faire un grand nombre de réactions, nous n'utiliserons donc que 1/10 de cc de toxine brute que nous mèlerons aux 75 cmc d'eau physiologique préparés ainsi qu'il a été dit plus haut.

La toxine soluble étant très sensible à toute élévation de température il importe que tout la verrerie soit bien refroidie après sa stérilisation.

Avec la pince de Kocher flambée on ouvre légèrement la partie effilée de l'ampoule de toxine diphtérique. A l'aide de la pipette fine on en transporte un peu plus de 1/10 de cc dans le fond du petit tube à hémolyse. Après avoir déposé sa pipette fine en évitant qu'elle subisse toute souillure, on prélève avec la pipette graduée *très exactement* 1/10 de cc de toxine que l'on porte dans le sérum physiologique contenu dans la fiole à fond plat de 100 cc. On agite, la dilution de toxine est obtenue.

Avec la pipette fine on reporte l'excédent de toxine brute contenue dans le petit tube à hémolyse dans l'ampoule que l'on ferme avec ménagement à la flamme. On y arrive très aisément en utilisant la partie inférieure de la flamme du bec de Bunsen.

Il ne nous reste donc plus qu'à préparer la dilution chauffée. Avec la pipette à boule on transvase une certaine quantité de la dilution contenue dans la fiole de 100 cc dans le flacon d'Erlenmeyer de 60 cc. On porte alors cette dernière au bain marie à 75° et on l'y laisse 10 minutes. La dilution de toxine chauffée est prête à être utilisée.

Il vaut mieux employer pour la dilution de la toxine diphthérique, du sérum physiologique, car l'épreuve sera indolore, alors que sa préparation avec l'eau simple la rend très douloureuse.

Il est nécessaire de porter la dilution de toxine à la température que nous avons indiquée car un chauffage à 60° même d'une demi-heure est insuffisant, pour détruire toute la toxine soluble.

Comme nous avons pu le constater au début de nos expériences, le liquide porté une demi-heure à 60° donne fréquemment lieu à une réaction fugace qui gêne beaucoup la lecture des résultats.

Enfin nous ferons remarquer que nous indiquons une dilution de toxine telle que 1/10 cc de liquide contient 1/50 de D. M. L. Les auteurs américains et divers auteurs français ont indiqué les dilutions doubles, c'est-à-dire dans lesquelles le 1/50 de D. M. L. était contenu dans 2/10 de cc. Nous verrons plus tard les raisons qui nous ont fait adopter ce titre qui est celui que Schick a proposé.

b) TECHNIQUE DE L'ÉPREUVE

Voici nos deux dilutions prêtes, voyons comment nous allons pratiquer cette réaction.

Il est nécessaire d'avoir deux bonnes seringues de 2 cmc graduées correctement au 1/10 de cc, une pour chacune des dilutions.

Nous conseillons l'emploi d'aiguilles d'acier de 5/10 de mm : et de 1 à 2 cm. de long. Bien passées à l'alcool et stérilisées à sec après l'utilisation, elles peuvent servir assez longtemps. Avec elles l'injection intradermique est un jeu surtout si le biseau est court. Il faudra une aiguille stérile par malade.

Nous avons l'habitude de faire l'injection à la face antérieure de l'avant-bras, au-dessous du pli du coude. La peau à cet endroit est très fine et peu sensible. De plus cette région est facilement accessible pour les examens ultérieurs.

À droite nous faisons toujours l'injection de toxine chauffée, à gauche celle de toxine non chauffée.

Nous faisons toujours l'injection de toxine chauffée la première ; ainsi, ce que contient l'aiguille lors de la deuxième injection ne fausse pas la réaction.

Ces injections sont faites dans le derme après aseptie de la peau à l'aide de l'alcool à 95°.

La quantité de dilution injectée est de 1/10 de cc pour chacune d'elles.

Voyons comment on peut interpréter les réactions que les injections, ainsi faites, vont provoquer au niveau du derme.

C) INTERPRÉTATION DE L'ÉPREUVE

Ce n'est que 48 heures, au plus tôt, après l'injection de toxine que l'on peut espérer pouvoir interpréter les résultats.

Si alors on examine la peau au niveau de l'inoculation de la *toxine non chauffée* deux éventualités peuvent se produire.

Dans certains cas on n'observe aucune réaction, la réaction est dite négative.

Dans un deuxième ordre de faits, il y a réaction ; dans ce cas, on peut se trouver en présence d'une réaction positive ou d'une pseudo réaction.

La comparaison avec le témoin à *toxine chauffée* est alors nécessaire pour préciser la nature de la réaction.

Nous dirons qu'il y a *pseudo réaction* lorsqu'une réaction semblable est observée au niveau de l'intra-dermo à la *toxine chauffée*.

Elle débute rapidement, atteint son maximum en 24 ou 48 heures et disparaît en 3 ou 4 jours, sans laisser de trace.

Il peut n'y avoir qu'une simple macule rose, d'autre fois on notera de l'œdème avec un centre rouge sombre.

Cette pseudo-réaction doit être considérée comme une réaction négative. En effet, elle n'est pas due à la *toxine soluble*, puisque la *toxine chauffée* qui n'en contient pas donne la même réaction que la *toxine non chauffée*.

Les pseudo-réactions sont rares chez l'enfant et sont relativement fréquentes chez l'adulte.

S'agit-il d'une *réaction positive* ? Alors que la *toxine non chauffée* a provoqué une réaction en son point d'injection, on peut observer du côté de la *toxine chauffée*, soit aucune réaction, soit une réaction, mais alors différente dans son intensité et son évolution de celle due à la *toxine non chauffée*.

Examinons en détail ces phénomènes caractéristiques d'une réaction positive.

A) Au niveau de l'injection de toxine non chauffée apparaît progressivement, en 12 ou 24 heures, quelquefois seulement à la 48^e heure, une rougeur pouvant n'atteindre son maximum que vers le 3^e ou 4^e jour.

La réaction diminue alors et en même temps se produit une légère pigmentation s'accompagnant de desquamations qui persistera de 2 semaines à un mois.

On a coutume de distinguer 3 degrés :

1^{er} Simple macule rouge.

2^o Plaque papuleuse légèrement surélevée au-dessus de parties saines.

3^o Il y a de l'œdème, la papule est pâle en son centre qui deviendra violacé, rouge sur les bords. Il pourra se produire un peu de sphacèle limité aux couches superficielles, c'est rare. On pourra noter aussi de petites phlyctènes.

B) Du côté de la toxine chauffée ou bien il n'y a pas de réaction, ou bien on observe une réaction.

Dans cette dernière éventualité, ce qui permettra de dire que la D. R. est positive : c'est la différence d'intensité des réactions ; la marche plus lente, puis la pigmentation de la réaction due à la toxine non chauffée.

Il peut y avoir une difficulté d'interprétation très grande et ce ne sera que la pigmentation qui pourra permettre l'affirmation.

Avant de terminer ce chapitre un problème doit être résolu. On peut se demander si le fait d'inoculer de la toxine diphtérique dans le derme, comme on le fait dans la

pratique de la D. R. ne provoquera pas à la longue soit une immunisation, soit une sensibilisation du sujet à la toxine soluble.

Schick et divers auteurs avaient déjà vérifié qu'aucune modification ne se produisait chez un individu soumis à cette épreuve. Nous avons pu dans nos expériences contrôler le bien fondé de cette assertion.

III. — MISE AU POINT DE QUELQUES DÉTAILS DE TECHNIQUE DE LA DIPHTÉRINO-RÉACTION

Cette méthode, telle qu'elle vient d'être décrite, est délicate. Il est d'abord difficile de bien titrer sa toxine, de la diluer correctement, enfin et surtout il est difficile d'injecter toujours rigoureusement la même dose de liquide à un individu.

Ne risque-t-on pas d'avoir des réponses différentes en dehors de toute autre cause d'erreurs que celles commises dans la technique, lorsqu'on pratiquera à intervalle, deux épreuves sur le même sujet ?

C'est un point qui vaut qu'on s'y arrête.

Pour ce qui est du titrage de la toxine nous évitons toute cause de variation en employant la toxine stabilisée qu'il suffit de titrer une fois pour toutes.

Cette cause d'erreur étant évitée il nous reste à examiner :

1° *Quelles modifications peuvent être produites dans les réactions par la variation des doses injectées, la concentration restant constante.*

2° *Quelles modifications peuvent être produites dans les réactions, lorsque la dose restant constante, la concentration des dilutions employées variera.*

3° *Si l'effet de la variation de la dilution peut être compensé par une variation correspondante dans la dose.*

1° Y A-T-IL DES MODIFICATIONS DANS LA RÉACTION SI L'ON FAIT VARIER LA DOSE DE TOXINE INJECTÉE, LA DILUTION RESTANT CONSTANTE ?

Pour cette étude nous avons groupé des observations d'enfants qui ont reçu une première fois 1/50 (0,02) de D. M. L. à 1 pour 750 et la 2^e fois la dose double 1/25 (0,04) de D. M. L. à 1 pour 750.

B.... Germaine, 14 ans

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée
Injection de	1/10 cc à 1/750	1/10 de cc à 1/750
Constatation 24 heures après.....	rien	légère macule rose
48 heures après.....	rien	rien

P.... Maurice, 11 ans

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	2/10 cc à 1/750
Constatation 24 heures après.....	rien	rien
48 heures après.....	rien	rien

P.... René, 8 ans

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	2/10 cc à 1/750
Constatation 24 heures après.....	rien	rien
48 heures après.....	rien	tache échyмотique

G.... Lucienne, 13 ans

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	2/10 cc à 1/750
Constatation 24 heures après.....	rien	papule rose 2 m/m.
48 heures après.....	rien	rien

D..... Gratiennne, 13 ans

	Toxique chauffée	Toxique non chauffée
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	1/10 cc à 1/750 2/10 cc à 1/750
Constatacion 24 heures après.....	rien	rien papule saumonée 3 m/m.
48 heures après.....	rien	rien plus de coloration un peu d'induration
72 heures après.....	rien	rien

G..... Blanche, 14 ans

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	1/10 cc à 1/750 2/10 cc à 1/750
Constatacion 24 heures après.....		papule rouge de 2 à 3 m/m. avec auréole rose de 1 c/m.
48 heures après.....	rien	rien

G..... Yvonne, 14 ans et demie

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	1/10 cc à 1/750 2/10 cc à 1/750
Constatacion 24 heures après.....		papule rose de 3 m/m.
48 heures après.....	rien	rien presque rien
72 heures après.....	rien	rien

G..... Georgette, 13 ans

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	1/10 cc à 1/750 2/10 cc à 0/750
Constatacion 24 heures après.....		légère macule rouge
48 heures après.....	rien	rien

Nous constatons donc que dans ces 8 expériences les résultats ont été les mêmes que l'on ait injecté 0,02 de D. M. L. ou 0,04 lorsque la toxine est employée à un même état de dilution, et que l'on ne tient pas compte des réactions fugaces ou peu nettes.

En résumé, la dilution restant constante, la dose injectée a une importance secondaire, à condition que les variations ne soient pas trop considérables (et nous venons de voir que des variations allant du simple au double ne donnent pas de différence bien nette).

Moody opérant sur 316 enfants a constaté qu'en doublant la dose de toxine employée dans la diphtérino-réaction, on obtenait 15 % de réactions positives de plus qu'avec la dose simple, utilisée avant. Mais il faut ajouter qu'en même temps qu'il doublait la dose, il doublait la concentration de la toxine employée.

Or nous allons voir que contrairement à la dose le degré de dilution a une importance capitale.

2° Y A-T-IL DES MODIFICATIONS DANS LA RÉACTION SI L'ON FAIT VARIER LE DEGRÉ DE DILUTION, LA DOSE DE TOXINE INJECTÉE RESTANT CONSTANTE ?

Dans les 2 séries d'expériences qui suivent, nous avons étudié cette action d'une même dose de toxine à deux dilutions différentes.

Aux sujets de la première série, nous faisons 2 injections de 1/50 (0,02) de la D. M. L., l'une en solution à 1 pour 1500 et une autre à une dilution 2 fois moindre à 1 pour 750. A ceux de la 2^e série, nous faisons également 2 injections de 1/25 (0,04) de la D. M. L., l'une en solution à 1 pour 750 et l'autre à 1 pour 350 (1).

(1) Cette dernière série était composée de sujets ayant eu précédemment une réaction négative ce qui permettait sans danger l'emploi de dilution aussi concentrée.

Nous avons toujours eu soin de préparer et d'injecter les dilutions le même jour.

Dans ces expériences nous préparions d'abord la toxine la plus concentrée dont nous dédoublions une partie.

1^{re} SÉRIE

H..... Suzanne, 13 ans, D. R. positive

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée	
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	2/10 cc à 1/1500	1/10 cc à 1/750
Constatacion 24 heures après.....	rien	tâche rouge sans œdème	tâche rouge sans œdème
48 heures après.....	rien	rien	tâche rouge urticarienne

L..... Lucienne, 6 ans et demie, D. R. positive

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée	
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	2/10 cc à 1/1500	1/10 cc à 1/750
Constatacion 24 heures après.....	rien	zone rose avec centre papuleux saumoné	zone rouge avec centre papuleux saumoné, double de la précédente
48 heures après.....	rien	zone rose	zone rouge à centre foncé papuleux

G..... Marie-Louise, 13 ans, D. R. positive

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée	
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	2/10 cc à 1/1500	1/10 cc à 1/750
Constatacion 24 heures après.....	rien	macule rouge	zone saumonée surélevée avec auréole rouge
48 heures après.....	rien	tache rouge	zone rouge papuleuse
96 heures après.....	rien	zone rose pale à peine visible	zone papuleuse rouge se pigmentant au centre

C..... Marie, 8 ans 1/2 D. R. négative

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée	
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	1/10 cc à 1/1500	1/10 cc à 1/750
Constatacion 24 heures après.....	tache rouge œdémateuse	très large tache rouge œdémateuse	tache rouge œdémateuse
48 heures après.....	peu de chose	la réaction s'efface	peu de chose
96 heures après.....	rien	rien	rien

C..... Albert, 5 ans, D. R. négative

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	2/10 cc à 1/1500
Constatacion 24 heures après.....	rien	rien
48 heures après.....	rien	rien

F..... Raymonde, 7 ans 1/2, D. R. négative

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	2/10 cc à 1/1500
Constatacion 24 heures après.....	rien	zone rosatre
48 heures après.....	rien	rien

L..... Madeleine, 9 ans, D. R. négative

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	2/10 cc à 1/1500
Constatacion 24 heures après.....	rien	rien
48 heures après.....	rien	rien

B..... Louis, 7 ans et demie, D. R. négative

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	2/10 cc à 1/1500
Constatacion 24 heures après.....	rien	rien
48 heures après.....	rien	rien

T..... Ferdinand, D. R. négative

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	2/10 cc à 1/1500
Constatacion 24 heures après.....	rien	rien
48 heures après.....	rien	rien

B. Germaine, D. R. négative

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée	
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	1/10 cc à 1/375	2/10 cc à 1/750
Constataion 24 heures après.....	rien	macule rouge	macule rouge
48 heures après.....	rien	petite papule rouge	rien

D. Gratienne, 13 ans

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée	
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	1/10 cc à 1/375	2/10 cc à 1/750
Constataion 24 heures après.....	rien	papule saumonée 7 mm.	papule saumonée 3 mm.
48 heures après.....	rien	petite réaction pigmentaire avec un peu d'œdème	un peu d'induration sans coloration des téguments

G. Blanche, 14 ans

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée	
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	1/10 cc à 1/375	2/10 cc à 1/750
Constataion 24 heures après.....	rien	papule rouge 7 mm.	papule rouge de 2 à 3 mm. avec auréole rose de 1 cm. de diamètre
48 heures après.....	rien	papule rouge	rien

G. Lucienne, 13 ans

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée	
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	1/10 cc à 1/375	2/10 cc à 1/750
Constataion 24 heures après.....	rien	papule rose 5 mm	papule rose 2 mm.
48 heures après.....	rien	rien	rien

P. René, 8 ans

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée	
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	1/10 cc à 1/375	2/10 cc à 1/750
Constataion 48 heures après.....	rien	rien	tache hémorragique

C..... Yvonne, 14 ans et demie

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée	
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	1/10 cc à 1/375	2/10 cc à 1/750
Constataion 24 heures après.....	rien	macule rose	légère macule rose
48 heures après.....	rien	rien	rien

G..... Georgette, 13 ans

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée	
Injection de	1/10 cc à 1/750	1/10 cc à 1/375	2/10 cc à 1/750
Constataion 24 heures après.....	rien	macule rose	légère macule rose
48 heures après.....	rien	rien	rien

P..... Maurice, 11 ans

	Toxine chauffée	Toxine non chauffée	
Injection de.....	1/10 cc à 1/750	1/10 cc à 1/375	2/10 cc à 1/750
Constataion 48 heures après.....	rien	rien	rien

Ainsi dans la première série, dans trois cas où la diphtério-réaction est positive, à 1/750, nous ne notons que des manifestations légères et non suivies de pigmentation à la suite de l'injection de toxine au 1/1500. Dans la 2^e série dont tous les sujets ont une D R négative à 1/750 nous voyons trois fois la réaction prendre les caractères d'une DR positive avec la toxine au 375°.

Nous voyons donc que toujours, après des injections de toxine de dilutions différentes, la réaction la plus intense est due à la dilution la plus concentrée, bien que les doses de toxine injectées aient été égales.

Ceci nous permet d'expliquer certains faits que nous avons eu l'occasion d'observer.

Il arrive quelquefois qu'il se produise avec la toxine non chauffée une réaction fugace (24 ou 48 h.) et très légère (simple macule ou papule rosée) qui disparaît sans laisser de pigmentation, alors que la toxine chauffée ne provoque aucune réaction.

Nous avons pensé que cela était dû à ce que le sujet était très peu sensible à la dilution donnée, mais pouvait l'être à une toxine de concentration supérieure. Nous avons alors injecté à des sujets de la toxine non chauffée, diluée au 1/1000 et au 1/750 ; exactement 1/10 cc de cette dernière et, au moins 1/10 cc de la première. La différence entre les doses inoculées est très faible. En effet, il y a dans 1/10 de cc de la dilution à 1/750 : 0,02 de D. M. L., alors que dans 1/10 de cc de la dilution à 1/1000 il y a 0,015 de D. M. L.

Il aurait donc fallu injecter pour avoir les mêmes doses 1/10 plus 1/40 de cc de la solution à 1/1000 ; c'est ce que nous avons fait en réalité puisque nous injectons plus de 1/10 de cc de cette dernière.

Désignation du sujet	Heures d'exams après injection de	Toxine chauffée	Toxine non chauffée	
		1/10 cc à 1/750	plus de 1/10 cc à 1/1000	1/10 cc à 1/750
LIT N° 1 44 ans	24 heures après..	rien	rien	tache pâle avec auréole rouge
	48 heures après..	rien	rien	macule rouge
LIT N° 2 43 ans	24 heures après..	rien	rien	léger œdème rose
	48 heures après..	rien	rien	tache rouge
LIT N° 22 9 ans 1/2.	24 heures après..	rien	rien	léger œdème rose
	48 heures après..	rien	rien	papule rouge
LIT N° 4 41 ans	24 heures après..	rien	légère tache rouge	forte tache rouge
	48 heures après..	rien	tache s'estompant	réaction papu- leuse rouge

LIT N° 5	24 heures après..	rien	légèretache rouge	forte tache rouge
12 ans	48 heures après..	rien	tache s'estompant	forte papule rouge
LIT N° 13	24 heures après..	légère papule rouge	légère papule rouge	tache urtica- rienne rouge
11 ans	48 heures après..	petite papule rouge	papule rouge	forte réaction œdémateuse rouge
LIT N° 18	24 heures après..	petite papule rouge	petite papule rouge	petite papule rouge
14 ans	48 heures après..	rien	réaction s'estompant	tache œdè- mateuse rouge
LIT N° 19	24 heures après..	petite papule rouge	petite papule rouge	petite papule rouge
13 ans	48 heures après..	tache rouge	papule rouge	grosse tache œdè- mateuse rouge
	7 jours après...	rien	rien	forte pigmentation
LIT N° 20	24 heures après..	tache rouge	tache rouge	tache rouge œdémateuse
6 ans	48 heures après .	tache pale	papule rouge	forte tache rouge œdémateuse
LIT N° 21	24 heures après .	rien	petitetache rouge	tache rouge
8 ans 1/2	48 heures après..	rien	rien	papule rouge
LIT N° 23	24 heures après..	rien	petite rougeur	tache rouge
14 ans 1/2	48 heures après..	rien	petite rougeur	tache rouge plus marquée

Sur 11 enfants chez lesquels la toxine à 1/750 a provoqué une réaction nette ayant les caractères exigés pour que nous l'interprétions comme positive, la dilution 1/1000 a donné lieu :

3 fois à aucune réaction (lits n° 1-2-22).

5 fois une réaction très fugace (lits n° 23, 21, 18, 5, 4).

3 fois seulement à une réaction faiblement positive (lits n° 15, 19, et 20).

Ainsi que nous l'avions pensé, ces réactions légères, fugaces, que l'on observe parfois au niveau de la toxine non chauffée, sont l'expression d'une sensibilité peu marquée à

la dilution de toxine employée, mais elles pourraient être nettes à une dilution plus concentrée.

Une fois de plus ressort avec évidence l'influence de l'état de concentration de la toxine sur la réaction qu'elle provoque.

Ceci montre la nécessité d'apporter le maximum de précision dans la préparation de la dilution de la toxine.

Voyons en effet, les variations de concentration qui résulteront d'une mesure défectueuse de la toxine dont nous diluons 1/10 de cc dans 75 cc de sérum physiologique.

Supposons que dans le prélèvement du 1/10 cc nous commettions une erreur de 2/100 de cc en trop, il en résultera une dilution à 1/625.

Si nous avons fait une erreur de 2/100 de cc en moins, notre dilution ne sera plus qu'à 1/937.

Nous savons que ces dilutions ne permettent, ni des épreuves comparables entre elles, ni même à celles faites avec de la toxine à 1/750.

En se conformant aux règles que nous avons indiquées plus haut, on obtiendra facilement la dilution indispensable.

3° LES MODIFICATIONS DANS LA RÉACTION DUES AUX VARIATIONS DE LA DILUTION PEUVENT-ELLES ÊTRE COMPENSÉES PAR DES VARIATIONS CORRESPONDANTES DES DOSES INJECTÉES ?

Pour cette étude nous avons injecté à des enfants

Dans une première série d'expériences

1/33 (0,03) de D. M. L. de toxine de 1/1250.

1/50 (0,02) de D. M. L. de toxine à 1/750.

Dans une deuxième série d'expériences :

1/40 (0,025) de D. M. L. à 1/600

1/25 (0,04) de D. M. L. de toxine à 1/750.

Noms	Dates d'examens	Toxine chauffée		Toxine non chauffée	
		1/10 cc à 1/750	2/10 cc à 1/1250	1/10 cc à 1/750	
D. Germaine	24 et 46 heures				
8 ans	après.....	rien	rien	rien	
H. Henri	24 et 48 heures				
8 ans 1/2	après.....	rien	rien	rien	
T. Maria	24 et 48 heures				
9 ans	après.....	rien	rien	rien	

Et il en est ainsi dans 8 cas suivants (V. René 9 ans $\frac{1}{2}$, B. Marie 8 ans, L. Yvonne 6 ans $\frac{1}{2}$, G. René 6 ans $\frac{1}{2}$, G. Lucienne 13 ans, M. André 4 ans, G. Blanche 14 ans, D. Grattienne 13 ans).

Noms	Heures d'examens	Toxine chauffée		Toxine non chauffée	
		1/10 cc à 1/750	2/10 cc à 1/1250	1/10 cc à 1/750	
G. Georgette	24 heures après.	petite réaction	petite réaction	petite réaction	
13 ans		rouge	rouge	rouge	
	48 heures après.	rien	rien	rien	
R. Marie	24 heures après.	petite papule	papule rose	petite papule	
13 ans		rose		rose	
G. Marie	24 heures après.	macule rouge	papule rouge	macule rouge	
12 ans					
B. Maurice	24 et 48 heures				
14 ans	après.....	rien	rien	rien	
P. Marc	24 heures après.	macule rouge	papule rouge	macule rouge	
12 ans 1/2					
C. Yvonne	24 heures après.	légère macule	macule rouge	légère macule	
		rouge		rouge	
	48 heures après.	rien	rien	rien	
A. Reine	24 heures après.	macule rose	macule rose	macule rose	
9 ans			assez large		
	48 heures après.	rien	rien	rien	
D. Maurice	24 heures après.	macule rose	macule rose	macule rose	
9 ans			plus large		

Noms	Heures d'examen	Toxine chauffée	Toxine non chauffée
	Injection de.....	1/10 cc à 1/1750	2/10 cc à 1/1250 1/10 cc à 1/750
<i>B... Edmonde</i> 14 ans	24 heures après.. 48 heures après..	macule rose rien	macule rouge rien
<i>D... Raymond</i> 12 ans 1/2	24 heures après..	réaction rouge œdémateuse	réaction rouge œdémateuse forte
<i>C... André</i> 13 ans	24 heures après..	rien	large macule rose
dégénérescen- ce amyloïde du rein.	48 heures après.. 96 heures après..	rien rien	large macule rose large macule rou- ge sans œdème
<i>F... Henri</i> 11 ans 1/2	24 heures après..	rien	forte réaction papuleuse rouge
troubles vaso- moteur et sensitif.	48 heures après.. 5 jours après.... 7 jours après....	rien rien rien	1 c/m. diamètre idem 2 c/m. idem tache de pigmen- tation 2 c/m.
<i>B... Maurice</i>	24 heures après.. 48 heures après.. 7 jours après....	rien rien rien	rien macule rose tache pigmentaire
<i>B... Marcel</i> 7 ans 1/2	24 heures après.. 48 heures après.. 5 jours après ... 7 jours après....	rien rien rien rien	macule rose de 1 à 2 m/m. macule rouge de 1 c/m. tache rouge de 1 c/m. pigmentation légère
<i>B... Renée</i> 12 ans	24 heures après.. 48 heures après.. 96 heures après.. 5 jours après.... 7 jours après....	rien rien rien rien rien	rien rien macule rouge pas de pigmentation rien
<i>B... André</i> 4 ans 1/2	24 heures après.. 48 heures après.. 5 jours après....	légère macule rose rien rien	papule rose plaque urtica- rienne rouge, des- quamant 1 c/m. tache pigmentée chagrinée 8 m/m.
			forte réaction papuleuse 8 m/m. idem 1 c/m idem tache de pigmen- tation 1 c/m. rien macule rose tache pigmentai- re plus petite macule rose de 1 c/m macule rouge de 1 c/m. tache rouge de 1 c/m. avec eschare centrale forte pigmentation peu de chose idem forte macule rouge tache pigmentée idem

Noms	Heures d'examens	Toxine chauffée	Toxine non chauffée	
	Injection de.....	1/10 cc à 1/750	2/10 cc à 1/1250	1 10 cc à 1/750
<i>R., Marcel</i> 10 ans 1/2	24 heures après..	légère réaction rose	papule rose	macule rose
	48 heures après..	rien	peu de chose	papule rose à centre saumoné
	5 jours après....	rien	légère pigmentation	tache fortement pigmentée
	7 jours après....	rien	rien	tache pigmentée
<i>B., Adrienne</i> 3 ans 1/2	24 heures après..	macule rouge	œdème rouge 1 c/m.	œdème rouge 2 c/m.
	48 heures après..	macule rouge 8 m m.	œdème rouge 1 c/m.	œdème rouge 3 c. avec centre livide
<i>B., Adrienne</i> 3 ans 1/2	24 heures après..	nodule rouge	œdème rouge 1 cm.	œdème rouge 2 cm.
	48 heures après..	macule rouge 2 mm.	œdème rouge 1 cm.	œdème rouge 2 cm. avec centre livide
	6 ^e jour.....	rien	œdème rouge 1 cm.	œdème rouge 2 cm. avec centre livide
	7 ^e jour.....	rien	tache se pigmentant avec centre escharifié 2 mm.	large tache pigmentée escharre 1 cm.
	9 ^e jour.....	rien	simple pigmentation	large escharre
<i>R., Joseph</i> 3 ans 1/2	24 heures après..	macule rose	papule rouge	papule rouge
	48 heures après..	rien	papule rouge	papule rouge
	4 ^e jour.....	rien	papule rose	tache de pigmentation
	5 ^e jour.....	rien	légère desquamation	pigmentation et desquamation
<i>H., Hadji</i> 6 ans	24 heures après..	rien	macule rose	macule rose
	48 heures après..	rien	macule rouge	papule rouge
	4 ^e jour.....	rien	macule rouge	macule rouge pigmentée
	9 ^e jour.....	rien	tache légèrement pigmentée	forte pigmentation

2^e Série.

Toxine non chauffée

	Injection de.....	1/10 cc à 1/600	1/10 cc à 1/750
<i>B., Germaine</i> 14 ans	24 heures après..	papule rouge 7 mm.	légère macule rose
	48 heures après..	rien	rien
<i>P., Maurice</i> 11 ans	24 et 48 heures après	rien	rien

Sauf dans deux cas (C... André et F... Henri), sur 11 où la diphtérino-réaction fut positive, la réaction la plus forte et la plus persistante fut due à la toxine la plus concentrée bien qu'injectée en quantité moindre que la plus diluée.

On peut remarquer que dans 8 cas la toxine à 1/1250 a donné une réaction égale ou plus forte que la toxine à 1/750.

Mais en réalité, il s'agit là d'une pseudoréaction, puisqu'il y avait une réaction comparable avec la toxine chauffée. On peut donc penser que les toxines solubles ne sont pour rien dans la production de telles réactions. On pourrait les attribuer aux substances thermostables qui sont en plus grande quantité dans les injections à 1/1250 que dans celles à 1/750.

Nous pouvons donc conclure :

1° *Dans la pratique de la diphtérino-réaction, la dose a une importance secondaire à condition que l'on ne s'écarte pas trop de la dose normale : 1/50, de D. M. L.*

Il suffit que la quantité de toxine injectée soit entre 0,02 et 0,04 de D. M. L., c'est-à-dire que la quantité de dilution inoculée doit être comprise entre 1/10 et 2/10 de cc. C'est une marge bien suffisante pour qu'on puisse s'y maintenir facilement toujours. Avec un peu d'habitude on peut juger de la dose injectée, à la vue de la boule d'œdème formée.

2° *Au contraire le degré de dilution employée a une grande importance.*

En effet la toxine diphtérique introduite dans le derme à des dilutions différentes :

a) A doses égales, provoque des réactions telles qu'à la solution la plus concentrée succède la réaction la plus forte.

b) A doses inégales, la solution la plus concentrée étant injectée en quantité moindre, donne néanmoins des réactions plus fortes (dans les conditions où nous nous sommes placés) que les solutions plus diluées.

D'une façon plus générale, nous pouvons dire que la DR permet de considérer deux groupes d'individus suivant qu'il présenteront une réaction positive ou une réaction négative. Cette division est dominée, en partie par la notion de concentration de la toxine employée, la fréquence des résultats positifs étant d'autant plus grande que la solution est plus concentrée.

Si, comme on l'a admis, une diphtérino-réaction négative est la manifestation de l'état d'immunité du sujet, vis-à-vis de la diphtérie, on a intérêt à bien limiter ce groupe des immunisés, et de ne pas y comprendre des cas limites.

On définira ce groupe d'une façon d'autant plus précise que l'on aura un réactif plus sensible permettant d'éliminer les individus à sensibilité faible, vis-à-vis de la toxine. Nous avons vu que le réactif, en l'espèce la toxine diphtérique, est d'autant plus sensible qu'il est plus concentré.

Mais pour être pratique, il faut que l'épreuve soit inoffensive. Nous ne pourrions donc utiliser que la concentration la plus grande, qui n'occasionnera pas d'accidents.

Deux dilutions ont été proposées, elles contiennent 0,02 de D. M. L. l'une dans 2/10 de cc, l'autre dans 1/10. C'est pour les raisons exposées plus haut que nous avons adopté cette dernière préparation.

Elle permet des interprétations faciles sans donner lieu en général à des manifestations trop fortes.

Pourtant nous avons observé 3 fois des réactions assez violentes. Il y eut une petite zone centrale de sphacèle mais toujours limitée aux couches très superficielles de la peau, et la guérison survint en 6 ou 8 jours sans laisser de cicatrices.

Les auteurs qui ont employé la même concentration arrivent aux mêmes conclusions que nous.

IV. — VALEUR SÉMÉIOLOGIQUE DE LA DIPHTÉRINO-RÉACTION

Pour bien mettre en évidence la valeur séméiologique de la DR, nous allons d'abord étudier ce qu'il advient lorsque, chez un sujet ayant réagi positivement à l'épreuve, on la répète sur lui après :

- 1° Une injection préventive de sérum antidiphtérique ;
- 2° La vaccination antidiphtérique.

1° APRÈS UNE INJECTION PRÉVENTIVE DE SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE ON VOIT TOUJOURS UN SUJET AYANT ÉU UNE RÉACTION POSITIVE, RÉAGIR NÉGATIVEMENT, APRÈS LE LAPSE DE TEMPS NÉCESSAIRE AU SÉRUM POUR DIFFUSER DANS L'ORGANISME.

Non seulement la DR change de sens lorsqu'un sujet à réaction positive est immunisé passivement, mais elle redevient positive à la cessation de l'immunité. Nous ne citerons qu'une observation de ce fait car elle nous paraît démonstrative, néanmoins dans le chapitre consacré à l'étude de l'immunité sérique, on trouvera un nombre suffisant de faits pour que la chose doive être considérée comme établie.

A... Jacques, 6 ans, atteint de scarlatine, était en état d'immunisation passive dû à une injection 3^e de sérum faite le 23 décembre 1921. Nous pratiquons le 5 janvier 1922 la DR₁; elle fut positive. On observait alors chez ce petit un peu de coryza et d'engorgement ganglionnaire cervical, mais aucune angine. Le 6, il recevait une injection de 10 cc de sérum. L'ensemencement fait le 5, nous apprenait qu'il avait dans le nez des ba-

cilles longs et moyens. Ainsi donc cet enfant réceptif, puis rendu réfractaire par le sérum était devenu un porteur sain de bacilles diphtériques. Son immunisation disparaissant le bacille devenait pathogène. La diphthérino-réaction fut alors positive. Le sérum injecté à nouveau transformait notre sujet en porteur sain.

Nous sommes donc, en droit de conclure, que la réapparition d'une DR -positive après un injection de sérum démontre la cessation de l'immunisation passive.

La diphthérino-réaction permet donc avec certitude de reconnaître l'état d'immunité passive dans lequel se trouve un sujet à DR normalement positive.

2° LORSQUE CHEZ UN SUJET AYANT UNE DR POSITIVE ON PRATIQUE LA VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE, ON VOIT APRÈS UN CERTAIN INTERVALLE DE TEMPS, LE PLUS SOUVENT LA DR DEVENIR NÉGATIVE

En Amérique et en Allemagne on donne une réelle valeur à la vaccination.

Park relate que dans un établissement d'enfants où les épidémies provoquaient des morts chaque année, il a pratiqué la vaccination chez tous les sujets à DR positive. Depuis plus de 8 ans il n'y a plus de cas de diphtérie dans cet établissement.

Un grand nombre d'auteurs ont suivi l'effet de la vaccination à l'aide de dosages répétés du pouvoir antitoxique du sérum sanguin et ont ainsi pu se rendre compte de la réelle valeur de ce procédé.

Th. Schmidt ayant démontré que l'immunité passive n'était pas héréditaire chez le cobaye, prouva l'efficacité de la

vaccination par un mélange sous neutralisé de toxine comme l'emploient les Allemands et les Américains en montrant que le petit d'une femelle ainsi traitée pendant sa gestation était immunisé contre la toxine diphtérique.

Park, Zingher, E. Gorter et Ten Bokkel Huinink ont suivi longtemps des enfants ayant été immunisés activement par vaccination.

Ils ont pu voir la DR redevenir positive, en même temps que le sang de ces sujets perdait son pouvoir antitoxique.

Ainsi donc, là encore, la diphtérino-réaction permet de reconnaître avec certitude chez un individu à DR positive l'état réfractaire qui s'établit à la suite de la vaccination.

Nous pouvons donc conclure que lorsque chez un individu à DR positive, on provoque un état réfractaire passif ou actif vis-à-vis de la diphtérie, la DR devient négative tant que dure cet état.

Maintenant que nous avons montré que l'immunisation d'un sujet à DR positive rend celle-ci négative, il nous faut démontrer qu'à une DR négative correspond nécessairement un état réfractaire vis-à-vis de la diphtérie.

C'est ce qui découle des statistiques multiples qui suivent :

Zingher rapporte que plus de 1.200 scarlatineux ayant une DR négative furent reçus au Willard Parker Hospital. 15 à 20 % étaient porteurs de bacilles virulents, aucun ne contractait la diphtérie bien que n'ayant pas été immunisés préventivement.

Elizad ne vit jamais survenir la diphtérie sur 23 scarlatineux ayant une DR négative soumis au contagement diphtéri-

que par voisinage sans qu'ils aient été immunisés préventivement.

Blum ne constata jamais de cas de diphtérie chez 364 enfants, ayant une DR négative, vivant en milieu contagieux et sans que l'on ait fait de prophylaxie préventive.

Bundesen conclut de même pour 360 enfants ayant une DR négative.

Linenthal et Rubin, observèrent une épidémie de diphtérie en milieu fermé, 46 enfants avaient une DR positive et reçurent du sérum antidiphtérique, 90 autres avaient une DR négative et ne furent pas injectés. Il n'y eut parmi eux aucun cas de diphtérie.

MM. Vincent, Pillod et Zoeller, rapporte l'histoire d'une épidémie de diphtérie en milieu militaire. La diphtérino-réaction fut faite chez 2816 hommes ; 1.472 eurent une réaction négative ; parmi eux se trouvaient 58,7 % des porteurs de germes. Tous les sujets à DR positive hébergeant des bacilles furent isolés. On ne procéda à aucune immunisation préventive. Quatre cas de diphtérie bénigne se déclarèrent chez des individus à réaction négative. Mais chez les 1.344 hommes à DR positive il y eut 36 cas.

MM. J. Benault et PP. Lévy rapportent l'étude d'une épidémie diphtérique à l'école Lailler. Ils reconnurent 25 porteurs de germes à réaction négative, aucun ne contracta la diphtérie, mais sur 14 enfants ayant réagi positivement à l'épreuve 10 l'ont contractée.

MM. Armand Delille et P. L. Marie ont observé une épidémie de diphtérie en milieu fermé. La diphtérino-réaction

fut pratiquée sur 260 enfants. 186 sujets n'ont pas réagi et par suite ont été tenus pour réfractaires. Seuls, les autres furent immunisés préventivement. Il ne se produisit plus aucun cas de diphtérie.

MM. H. Méry, G. Guinon et P. L. Marie, ne constatèrent aucune épidémie chez 85 enfants à D. R. négative qui, bien que n'ayant pas été immunisés préventivement, restèrent en milieu contagieux.

MM. Leréboullet et P. L. Marie observèrent le même fait pour 105 enfants.

M. Lesné avec M. Jules Renault et PP. Levy, employa cette méthode comme base de prophylaxie antidiphtérique dans un orphelinat. En 1920, 333 enfants furent examinés, 92 ayant une réaction positive reçurent du sérum anti-diphtérique, aucun des autres ne contracta la diphtérie. Dans le même milieu, en 1921, une nouvelle épidémie se déclara. Ceux qui furent atteints avaient tous eu l'année précédente une diphtérino-réaction positive. Sur 200 enfants, à DR négative alors présents, aucun ne contracta la diphtérie, bien que seuls, les enfants ayant réagi positivement aient reçu du sérum.

Enfin, nous-même avons observé une épidémie de diphtérie dans une salle de chirurgie à l'hôpital Trousseau, le 18 octobre 1921. 11 enfants présentaient une DR positive et 7 une DR négative. Seuls, les enfants à DR positive furent immunisés préventivement, sauf 2 dont l'état général fut jugé trop mauvais. Seuls ces deux derniers contractèrent la diphtérie l'un 48 h. plus tard, l'autre 6 jours après. Nous n'avons constaté aucun cas de diphtérie chez les 7 sujets à

DR négative, bien que plusieurs d'entre eux aient été des voisins de lit de ceux qui furent atteints.

Il résulte donc de cet ensemble de données, que sur 3.249 sujets à DR négative, certainement soumis au contagement diphtérique sans le secours de l'immunisation préventive, quatre contractèrent la diphtérie. Voilà qui confirme bien la valeur sémiologique de la diphtérino-réaction.

Cependant, la valeur de la réaction a été contestée.

Divers auteurs ont signalé des cas de diphtérie chez des sujets ayant eu précédemment une réaction négative.

MM. Rieux et Zoeller étudiant 13 angines à bacilles de Loeffler, remarquèrent que 8 de ces malades avaient une DR négative. Il faut ajouter que les auteurs n'ont observé que des angines bénignes, érythémateuses, parfois des amygdalites simples.

E. Gorter, et Ten Bokkel Huinink ont signalé un cas de diphtérie chez un sujet à DR négative.

Audibert dans sa thèse, déclare avoir vu une angine diphtérique chez une enfant de 3 ans qui avait présenté une DR négative précédemment. Mais, entre ce moment et celui où elle contracta l'angine, elle eut successivement la rougeole et la scarlatine.

MM. Blechmann et Chevalley ont signalé une diphtérie grave, typique, ayant évolué sur un nourrisson d'un mois qui avait présenté 10 jours auparavant une DR négative.

Ces deux dernières observations ne doivent pas être retenues dans l'étude actuelle, car elles sont des cas particuliers. Pour celui d'Audibert, il s'agit d'une enfant dont l'immunité a pu disparaître momentanément sous l'influence de la rougeole, puis de la scarlatine. Pour celui de MM.

Blechmann et Chevalley, le sujet est un nourrisson d'un mois, et nous verrons plus loin que l'immunité dans ce cas ne revêt pas les mêmes caractères que chez l'adulte.

Il ne nous reste donc que 13 cas de diphtérie, ayant apparu chez des sujets à DR négative. Nous n'avons aucune donnée sur celui signalé par E. Gorter et Ten Bokkel Huinink, mais nous savons que les 12 autres rapportés par MM. Vincent Pillod et Zoeller, puis par MM. Rieux et Zoeller, étaient des angines très légères.

Il faut se demander si les angines observées chez les individus à DR négative sont des angines diphtériques, auxquels cas de tels faits viendraient diminuer singulièrement la valeur de la diphtér. réact. Si l'on étudie attentivement ces angines on ne peut qu'être frappé par leur excessive bénignité et par le fait qu'elles diffèrent considérablement du tableau clinique d'une angine diphtérique. Aussi est-on en droit de se demander s'il ne s'agit pas là d'une angine banale chez un porteur de germes.

C'est ce que semblent montrer les exemples que nous allons rapporter, le premier est tiré d'un article de MM. J. Renault et PP. Lévy.

La petite Odette B., a une DR négative, l'ensemencement de la gorge décèle l'existence de bacilles moyens. Une angine blanche se développe chez elle. Le diagnostic d'angine pultacée chez un porteur sain est fait. On laisse évoluer la maladie sans intervention sérothérapique, l'angine guérit en 2 jours. Le bacille moyen isolé tue le cobaye en 36 heures, provoquant des lésions caractéristiques de la diphtérie.

Nous avons été amené à observer également des angines

chez des porteurs de bacilles à DR négative. 3 fois il s'agissait de scarlatineux présentant une angine blanche ; dans l'exsudat pullulaient les cocci et où l'on ne découvrait que quelques rares bacilles diphtériques courts.

Nous concluons comme l'ont fait MM. Renault et PP. Lévy, à la suite d'observations : qu'il existe des angines banales chez des porteurs de germes dans lesquelles il semble que le bacille diphtérique ne joue aucun rôle pathogène.

Du reste, il ressort des travaux américains que toujours les sujets atteints de diphtérie ont une DR positive.

De même, nous avons observé 25 angines diphtériques et toujours les enfants examinés ont réagi positivement à l'épreuve.

Dans l'observation qui suit, on verra l'intérêt diagnostique que peut présenter la connaissance du sens de la DR chez un individu atteint d'une angine revêtant l'aspect clinique de la diphtérie.

D..., 8 ans, atteint de scarlatine, entre à l'hôpital le 13 décembre 1921. Il présente une angine blanche. L'ensemencement ne révèle que des cocci. La diphtérino-réaction est négative, on note dans ses antécédents une rougeole et des angines multiplées. La température du malade à son entrée est de 40° elle tombe le 15, à 38°6 et se maintient là jusqu'au 17. Ce jour, nous remarquons du jetage nasal sanguino-purulent, de l'engorgement ganglionnaire cervical notable, des fausses membranes très adhérentes qui revêtent le pharynx, les piliers, engainent la luette, s'enchaînent dans la muqueuse qui est rouge et oedématisée. Un ensemencement est pratiqué aussitôt, ainsi qu'une diphtérino-réaction.

2 heures plus tard, le malade recevait 40 cc de sérum antidiphtérique (par des expériences antérieures nous savions que cela n'entraverait par la marche de la diphtérinoréaction). Le lendemain 18 décembre, la température est de 39°8 l'ensemencement de la veille indique staphylocoques et pneumonocoques. Y a-t-il eu une faute de technique ? L'aspect clinique de l'angine est tel, que nous jugeons qu'un nouvel ensemence-

ment doit être pratiqué. Le 19 décembre nous observons que la DR faite le 17 est négative. L'ensemencement fait la veille confirme celui du 17 il s'agit donc bien là d'une angine à cocci. Du reste cet enfant fait quelques jours plus tard une otite à pneumocoques.

De l'ensemble de ces recherches et de ces statistiques, il ressort :

1^o *Toujours l'immunisation active ou passive pratiquée chez un sujet à DR positive rend cette DR négative.*

2^o *Un sujet à DR négative n'est pas susceptible à l'état normal de contracter la diphtérie.*

Nous en devons conclure que toujours à une DR négative correspond un état réfractaire vis à vis de la diphtérie.

MM. Guthrie B. G. Marshall et W. L. Moss ont badigeonné la gorge de 8 hommes sains volontaires avec un tampon de coton trempé dans une culture de bacilles diphtériques prélevés 2 ans auparavant chez un porteur sain.

Quatre de ces individus avaient une DR négative, aucun d'entre eux ne fut malade.

Les 4 autres avaient une DR positive, chez tous, 24 heures après l'inoculation, une diphtérie typique se déclarait, grave chez l'un d'eux.

Cette expérience vient clore cette discussion.

Il nous semble donc bien établi, qu'une diphtérino-réaction négative est un signe de *certitude* de l'état réfractaire à la diphtérie et une diphtérino-réaction positive, un signe de réceptivité.

Pourtant dans un article que nous ne saurions passer sous silence, MM. Rohmer et R. Lévy déniaient toute valeur à la diphtérino-réaction, parce qu'ils ont trouvé des discordances entre la réponse fournie par elle et le résultat du dosage

du pouvoir antitoxique (par la méthode de Roemer) chez certains sujets.

N ^o	Teneur en u. ant. par cc sérum	Epreuve de Schick (D. R.) Toxine naturelle	Epreuve de Schick (D. R. témoin) avec toxine bouillie
1	entre 1/50 et 1/20	positive	
2	O	—	
3	O	—	
4	entre 1/300 et 1/100	négative	
5	O	—	
6	O	—	
7	O	—	
8	1/30	—	
9	1/50	—	
10	entre 5 et 40	—	
11	— 1/50 et 1/20	—	
12	— 1/10 et 1/5	positive	
13	— 1/100 et 1/50	négative	
14	O O	—	
15	O	positive avec pigm.	positive sans pigm.
16	O	— — —	— — —
17	1/600 et 1/100	— sans —	— — —
18	1/100	négative	négative
19	O	douteux	—
20	O	positive	—
21	O	—	positive réaction
22	1/600 1/100	positive sans pigm.	positive avec pigm.
23	O	— — —	négative
24	1/50 et 1/20	négative	—

Nous voyons là l'observation de 24 enfants examinés, quant à la teneur de leur sérum en antitoxine, par la méthode de Roemer et qui furent en même temps soumis à l'épreuve de la DR.

Pour ce qui est des réactions à la toxine diphtérique, les auteurs signalent des irrégularités dans la pigmentation et la durée des réactions. C'est vrai, mais nous n'avons pas connaissance de la pratique qu'ils ont suivie. Le fait qu'ils utilisent une toxine bouillie, nous fait admettre qu'ils se

sont écartés notablement de la méthode de Park et Zingher, ce qui est regrettable. Nous ne pouvons pas critiquer ces résultats.

Nous ne soulignerons, ainsi que l'ont déjà fait les auteurs, que la discordance qu'ils ont constatée entre le sens de la réaction et la teneur du sang en antitoxine.

Les n^{os} 4, 5, 6, 14, 15 ont une réaction négative et pas d'anti-toxine dans leur sérum. Les n^{os} 1 et 12 ont une réaction positive et pourtant leur sérum a une teneur en antitoxine de plus de 0,02 (n^o 1) et 0,1 (n^o 12) unité antitoxique par cc. Nous voyons donc, que la diphtérino-réaction est en complète discordance avec l'étude de la teneur du sérum en pouvoir antitoxique *in vitro* dans la recherche des individus réfractaires à la diphtérie.

Allons-nous, comme les auteurs, dire que cette épreuve n'a pas de valeur ? Non, nous venons d'établir que la diphtérino-réaction permet avec certitude la différenciation des individus en réfractaires et réceptifs. Nous dirons simplement que *l'état réfractaire des individus ou leur réceptivité, ne marche pas de pair avec le pouvoir antitoxique constaté in vitro dans leur sérum sanguin.*

DEUXIÈME PARTIE

Etude de l'immunité naturelle à l'aide de la D. R.

I. — QU'EST-CE QUE L'IMMUNITÉ NATURELLE ?

Nous verrons plus loin qu'un sujet de 1 an est presque toujours réceptif à la diphtérie et que plus tard (85 fois % à la ville et 52,3 fois % à la campagne) il deviendra réfractaire, semble-t-il, pour le restant de ses jours.

C'est à cet état réfractaire, survenant apparemment de façon spontanée qu'on a donné le nom d'*immunité naturelle*.

Comment s'établit un tel état ?

Est-ce spontanément que les cellules, se transformant au fur et à mesure que l'enfant grandit, deviendront insensibles à l'action de la toxine ?

Il est certain que l'organisme d'un être de 3 ans est extrêmement différent de ce qu'il sera à l'âge de 20 ou 30 ans. Il est bien établi, que les transformations que subit l'organisme humain dans son développement, provoquent de grosses modifications dans ses sensibilités aux toxines et aux microbes.

La teigne tonsurante, si contagieuse et si tenace dans le

jeune âge, guérit spontanément entre 15 et 20 ans lorsqu'elle est abandonnée à elle-même. Un individu ne la contracte plus après 20 ans.

Ou bien l'état d'immunité naturelle n'est-il qu'une immunité acquise au cours d'angines diphtériques manifestes ou frustes ?

Un certain nombre de faits plaident en faveur de cette dernière hypothèse :

Un enfant a d'autant plus de chance de devenir réfractaire qu'il sera plus exposé à la contagion. Les classes pauvres d'après Zingher ont un plus fort contingent d'individus en état d'immunité que les classes aisées.

A la ville, le pourcentage des réceptifs est plus faible qu'à la campagne.

Enfin, les auteurs (allemands pour la plupart) qui ont étudié l'immunité naturelle chez l'homme, ont montré l'existence d'un pouvoir antitoxique dans le sérum du sang d'individus normaux n'ayant pas eu récemment la diphtérie, et qu'une substance antitoxique peut être présente dans le lacto-sérum des nourrices saines.

Kassovitz et Groer affirment l'identité du pouvoir antitoxique du sérum des individus normaux et de ceux qui ont été immunisés activement par une atteinte diphtérique.

S'il est bien vrai qu'un sujet normal réfractaire possède de l'antitoxine dans son sérum sanguin, il nous faut absolument admettre que toujours cet état réfractaire résulte d'une infection diphtérique manifeste ou fruste. Nous ne saurions admettre l'existence d'un anti-corps dans un organisme qui n'aurait pas eu de contact avec un antigène.

Pourtant il y a beaucoup de réserves à faire.

La diphtérino-réaction a permis à Zingher de montrer qu'un sujet adulte réceptif peut passer des années en milieu contagieux sans pour cela acquérir l'immunité, à moins qu'il ne contracte la diphtérie.

Or, il y a des individus qui ont vécu en dehors de tout contagement diphtérique qui n'ont pas eu cette maladie, et chez lesquels la diphtérino-réaction révèle un état réfractaire.

D'autre part, la diphtérie ne confère pas une immunité définitive, mais au contraire d'assez courte durée (2 ans $\frac{1}{2}$ à 3 ans). Il nous faudrait donc admettre, que le diphtérique reste secondairement porteur de germes toute sa vie pour comprendre cette immunité persistante. Nous savons qu'il n'en est rien. En dehors des foyers de contagion, les porteurs de germes sont en petit nombre.

Mais alors comment comprendre la présence de l'antitoxine dans le sérum du sang des individus réfractaires ?

Bordet, dans son traité de l'immunité, considère que la preuve de la spécificité du pouvoir antitoxique des sérums d'animaux normaux n'est pas faite, et n'est peut être pas due à la présence d'anticorps comparables à ceux qui existent dans le sérum des animaux immunisés.

Arthus, dans son précis de physiologie microbienne, repousse absolument l'hypothèse, qui consisterait à admettre que les états d'immunité naturelle sont dûs à la présence d'antitoxine dans le sang.

Le rat est très réfractaire à la diphtérie et son sérum est dénué de tout pouvoir antitoxique (A. Petit).

La poule résiste très bien à la toxine tétanique, son sérum n'a pas de pouvoir antitoxique.

Le hérisson est réfractaire au venin de vipère, le sérum

de son sang neutralise légèrement, *in vitro*, ce poison, mais pas plus que celui du cheval et du cobaye, qui eux, sont très sensibles à ce venin.

Nous croyons également que le pouvoir antitoxique constaté *in vitro* du sang d'un individu, dont on n'a jamais montré le parallélisme avec l'état réfractaire, n'explique pas celui-ci. Pour nous, il ne faut pas le comparer au pouvoir antitoxique du sérum des êtres immunisés activement. L'antitoxicité du sérum normal qui se manifeste *in vitro* est pour une part tout au moins un phénomène semblable, peut être pas par son mécanisme, à celui du filtre de porcelaine déglourdie qui retient la toxine.

On a voulu faire de la DR une méthode de mesure du pouvoir antitoxique du sérum à la suite de Schick, Michiels Magyar, ... et E. Gorter et Ten Bokkel Huinink. Mais la raison montre qu'il n'en peut être ainsi.

En effet, la dose de toxine injectée est de 0,02 de D. M. L. Combien d'unités antitoxiques faut-il pour la neutraliser ? Par définition, 100 fois moins soit 0,0002 unité antitoxique.

Les auteurs précédents indiquent que pour que la DR soit négative, il faut que le pouvoir antitoxique du sérum du sang soit au moins égal à 0,02 unité antitoxique par cc. Evidemment ils ne peuvent admettre que l'antitoxine soit présente partout dans l'organisme, mais au contraire soit localisée dans le sang, pour avoir pu émettre une telle hypothèse.

Nous établirons plus loin expérimentalement, que la toxine exige pour se fixer dans les tissus, un temps compris entre 50 et 60 minutes. Il faudrait donc admettre, pour que l'hypothèse énoncée plus haut soit vraie, qu'en 1 heure la toxine injectée dans le derme ne puisse pas être en contact

avec 0,01 cc. de sang, puisque c'est précisément cette dose qui doit contenir la quantité d'antitoxine nécessaire à la neutralisation de la toxine injectée.

Du reste, comment expliquer que la même dose de toxine injectée à des concentrations variables dans le derme produise des effets différents ? L'antitoxine du sang devrait pouvoir dans l'un et l'autre cas, neutraliser de la même façon cette dose. Nous croyons donc que la DR est une réaction d'ordre tissulaire qui témoigne d'un certain état de ces tissus.

Les substances sanguines n'interviennent pas dans cette réaction. La toxine injectée dans le derme irrite les cellules, se fixe sur elles et sur la fibrine du milieu intercellulaire, cela d'autant mieux qu'elle est plus concentrée. Il se produit une nécrose (ce qui explique la lenteur du processus réactionnel), de la vasodilatation, puis de la phagocytose et des phénomènes de digestion. C'est ce qui se traduit par le phénomène inflammatoire observé. Nous pensons que les phénomènes de pigmentation sont dus à de l'hématolyse consécutive à une exocytose.

Nous verrons ultérieurement que l'injection de plus de 2 u. ant 5 par kilogramme entraîne toujours chez un individu une diphtérino-réaction négative, qu'une plus faible dose de sérum laisse la DR positive tout en l'atténuant, d'autant plus que l'on se rapprochera davantage de 2 U. ant. 5 par kilogramme.

Cette dose injectée représente 0,0025 unités ant. au plus par cc d'individu car 1 cc. de tissu pèse à peine 1 gramme soit 0,00025 u. ant. par 1/10 de cmc de tissus. Si nous admettons que notre toxine était convenablement titrée, la quantité de sérum nécessaire à la neutralisation de la toxine

injectée (1/50 de dose mortelle pour un cobaye de 250 gr. en 96 heures) est en effet 0,0002 unité ant. ce qui correspond à la teneur en antitoxine de 1/10 de cm. de tissu.

Nous voyons ainsi comme ces résultats cadrent avec les données théoriques ; par contre, combien différemment se comportent un sérum normal et un sérum antitoxique ; puisque Schick a montré qu'il était nécessaire que dans l'immunité naturelle le sérum contienne 0,015 u. ant. par cc pour que la DR fût sûrement négative et qu'il suffit d'en inoculer 0,0025 u. ant. par cc provenant d'un animal immunisé pour que l'individu ayant reçu le sérum en injection voit sa DR primitivement positive devenir négative.

Ainsi l'expérimentation a vérifié ce que nous permettait de prévoir le calcul, et rend évidente l'insuffisance de l'hypothèse qui fait considérer la diphtérino-réaction comme un moyen de dosage de l'antitoxine dans le sang.

Du reste, dans l'article de MM. Rohmer et R. Lévy, nous avons vu que la DR pouvait être négative chez un sujet ayant un sérum dépourvu de pouvoir antitoxique et réciproquement la DR peut être positive chez un individu dont le sérum jouit d'un pouvoir antitoxique très appréciable.

Nous en avons conclu que l'état d'immunité naturelle dévoilé avec certitude par la DR ne marche pas toujours de pair avec le pouvoir antitoxique du sang constaté *in vitro*.

Il n'est pas difficile de démontrer expérimentalement si cette assertion est vraie.

Les individus chez lesquels la DR est négative se divisent en 5 groupes.

- 1° Ceux qui ont été immunisés passivement récemment.
- 2° Ceux qui ont eu la diphtérie depuis moins de 3 ans.

3° Ceux qui sont porteurs de germes et qui ont eu des angines frustes qu'ils signalent.

4° Ceux qui sont des porteurs de germes sans avoir eu d'angine.

5° Ceux qui n'ont pas eu d'angine suspecte et qui ne sont pas porteurs de germes.

Nous ne serons pas étonnés que le sérum des individus appartenant aux 3 premières catégories ait un pouvoir curatif ou préventif.

Il sera très difficile sinon impossible de séparer l'un de l'autre, le 4° et 5° groupe.

Pour arriver à démontrer avec certitude notre hypothèse, il faudrait faire un très grand nombre d'expériences, portant seulement sur des sujets des 2 derniers groupes, c'est-à-dire des sujets à diphtérino-réaction négative, chez lesquels on ne pourra pas suspecter des antécédents diphtériques, sujets qui par suite sont les moins susceptibles d'avoir une immunité active.

Il nous a été impossible de réaliser ce vaste programme, pourtant nous avons voulu en tenter un essai.

Nous avons choisi 5 enfants à diphtérino-réaction très nettement négative. Un d'entr'eux avait reçu 6 jours auparavant 30 cc de sérum antidiphtérique. Chez les 4 autres on ne relevait aucun antécédent suspect de diphtérie.

Nous avons prélevé par ponction veineuse du sang chez chacun d'eux afin d'en étudier le sérum.

Nous avons alors pris 12 cobayes dont deux, le plus gros et le plus petit ont servi de témoins pour l'étude de la toxine diphtérique.

Nous avons étudié chaque sérum de 2 façons.

1° Mélangé *in vitro* avec la toxine diphtérique, laissé une heure à l'étude à 37° puis injecté au cobaye.

2° Pur, injecté au cobaye 24 h. avant la toxine. Le sérum a toujours été employé frais ; abandonné à la coagulation, le sang était centrifugé aussitôt afin d'en séparer le sérum.

Nous avons pu employer sinon des cobayes tous identiques, du moins semblables deux à deux ce qui permettait des essais très comparables pour chaque sérum.

La toxine était diluée dans du sérum physiologique de telle façon qu'un cc contenait la D. L. M. Tous les cobayes proportionnellement à leur poids reçurent la même dose de toxine, soit 5 cc par kilog (un cobaye de 250 gr. recevait donc 1 cc 25 de solution, soit 1,25 de la D. L. M.). Voici l'exposé de nos expériences :

Cobayes témoins :

1^{er} 210 gr. reçoit 1 cc 05 de toxine, meurt en 40 heures.

2^e, 395 gr. reçoit 2 cc de toxine, meurt en 72 heures.

Etude des sérums.

Sérum n° 1. Provenant de C... Yvonne, 14 ans $\frac{1}{2}$, ayant reçu 6 jours auparavant 30 cc. de sérum antidiphtérique.

1^{er} cobaye, 315 gr., reçoit 2 cc du mélange toxine sérum.

2^e cobaye, 310 gr., reçoit 1 cc 55 de sérum pur, puis 24 h. après 1 cc 55 de toxine.

Aucun de ces deux cobayes n'a souffert de ces inoculations, ils n'ont pas présenté d'induration ni d'œdème au niveau de l'injection de toxine. Le sérum n° 1 a donc un pouvoir neutralisant *in vitro* et un pouvoir préventif très manifeste.

Sérum n° 2. Provenant de D... Suzanne, 15 ans, DR négative héberge dans sa gorge des bacilles courts contenant des granulations.

1^{er} cobaye, 325 gr., reçoit 2 cc 1 du mélange toxine sérum.

2^e cobaye, 320 gr., reçoit 1 cc 60 de sérum pur, puis 24 h. après 1 cc 60 de toxine.

Aucun de ces deux cobayes n'a souffert des injections ; ils n'ont présenté aucune induration ou œdème au niveau de l'injection de toxine. Le sérum n° 2 a donc un pouvoir neutralisant *in vitro* et un pouvoir préventif très net.

Sérum n° 3. Provenant de C... Georges, 10 ans. DR négative ; l'ensemencement de la gorge et du nez n'a pas révélé l'existence de bacilles.

1^{er} cobaye, 375 gr., a reçu 2 cc 40 du mélange toxine sérum ; meurt en 154 heures.

2^e cobaye, 355 gr., reçoit 1 cc 80 de sérum pur puis 24 h. après 1 cc 80 de toxine, meurt en 68 heures.

Le mélange *in vitro* a notablement atténué la force de la toxine injectée mais préventivement ce sérum est dépourvu d'action.

Sérum n° 4. Provenant de M... Aimé, 14 ans. DR négative.

Dans la gorge de cet enfant, l'ensemencement a montré la présence d'un bacille court granuleux.

1^{er} cobaye, 305 gr., reçoit 3 cc du mélange toxine-sérum ; n'a aucunement souffert de l'injection.

2^e cobaye, 395 gr., reçoit 2 cc de sérum pur, puis 24 h. après 2 cc de toxine ; cet animal a présenté de l'induration et de l'œdème de la paroi au point de l'inoculation, il a un aspect maladif s'aggravant jusqu'au 5^e jour pour s'améliorer ensuite, il s'est rétabli définitivement.

Le sérum de cet enfant est donc certainement doué d'un pouvoir préventif.

Sérum n° 5. Provenant de T... Yvonne, 13 ans, n'ayant aucun antécédent diphtérique, l'ensemencement montre qu'elle héberge des bacilles moyens renfermant des granulations.

1^{er} cobaye, 350 gr., reçoit 2 cc 32 du mélange toxine sérum ; n'a pas souffert de l'injection.

2^e cobaye, 355 gr., reçoit 1 cc 75 de sérum pur puis 24 h. après 1 cc 75 de toxine, meurt en 102 heures.

Nous voyons que le sérum de cet enfant jouit d'un pouvoir neutralisant *in vitro* notable et d'un pouvoir préventif minime.

Schick et les auteurs qui ont confirmé ses résultats nous apprennent qu'à une DR négative correspond une teneur en antitoxine dans le sérum sanguin d'au moins 0,02 unité ant. par cc.

Donc 1 cc de sérum provenant d'un individu à DR négative

tive doit neutraliser *in vitro* au moins 2 D. L. M.; nous mélangeons donc 1 cc. de sérum avec 2 cc de notre dilution de toxine qui contient une D. L. M. par cc.

Pour étudier le pouvoir préventif du sérum, nous en injectons au cobaye 5 cc par kilogramme, puis 24 h. après, il recevait le même volume de toxine fraîchement préparée.

Le sérum injecté préventivement était employé en quantité double de celui qui servait à neutraliser *in vitro* la toxine. Par conséquent, nous devons nous attendre à une action plus efficace de sa part.

Tous les cobayes morts présentaient à l'autopsie les lésions caractéristiques de l'empoisonnement diphtérique.

Nous pouvons conclure de ces expériences :

1° Que le pouvoir neutralisant *in vitro* d'un sérum normal ne correspond pas au pouvoir préventif.

2° Comme MM. Rohmer et R. Lévy nous voyons que le sérum des individus à DR négative ne contient pas toujours au moins 0,02 u. ant. par cc, dosé par la méthode des neutralisations *in vitro* puisqu'en effet, les mélanges faits avec la toxine et le sérum n° 3 ont tué le cobaye.

3° Sans que nos expériences puissent prétendre être définitives elles apportent une confirmation directe à ce que nous déduisions d'observations antérieures : « L'état réfractaire à la diphtérie que révèle la diphtérino-réaction ne peut pas s'expliquer toujours par la présence d'une antitoxine dans le sang du sujet éprouvé ».

Nous croyons qu'il résulte de cette étude que l'état réfractaire décelé par la diphtérino-réaction peut être de 2 ordres.

1° L'expression d'une immunisation active d'un sujet ayant eu une ou plusieurs angines frustes entretenues par des bacilles qu'il héberge, avirulents le plus souvent ; dans le sang de ces sujets on constate l'existence d'une véritable antitoxine diphtérique.

2° L'expression d'un état spécial que nous ne savons pas expliquer et que nous comprenons comme étant dû à une sorte d'indifférence de l'organisme au bacille de Loeffler et à sa toxine. Le sang de ces sujets est dépourvu d'un pouvoir antitoxique préventif.

II. — ÉTUDE DE L'INFLUENCE DE CERTAINS FACTEURS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES SUR L'IMMUNITÉ NATURELLE

L'immunité naturelle qu'on peut mettre en évidence par la DR subit des variations sous l'influence de facteurs multiples : tels que l'âge, l'hérédité, le milieu social, la race, certains états physiologiques, certains états pathologiques.

C'est cette question que nous allons maintenant envisager :

a) INFLUENCE DE L'ÂGE.

On pouvait dès l'abord prévoir l'existence des variations de l'immunité naturelle avec l'âge, en se rappelant cette règle épidémiologique de la diphtérie, connue depuis longtemps. Les nourrissons comme les adultes ne contractent que rarement cette maladie ; son maximum de fréquence se rencontre entre 2 et 7 ans.

Et de fait Park et Zingher qui ont pratiqué la DR sur un nombre considérable de personnes (plus de 5000) répartissent comme suit les sujets réceptifs suivant l'âge.

A 3 mois.....	15 %
De 6 mois à 1 an.....	60 »
De 1 an à 2 ans.....	70 »
De 2 à 3 ans.....	60 »
De 5 à 10 ans.....	30 »
De 10 à 15 ans.....	20 »
Au-dessus de 20 ans.....	15 »

Les résultats que nous avons obtenus sur une bien plus petite échelle, 226 sujets parmi lesquels nous n'avons re-

tenu aucun sujet atteint : de diphtérie, de rougeole, de scarlatine, de coqueluche, aucun nourrisson au sein ; aucune femme enceinte ou en couches) concordent assez bien avec les précédents avec cette différence que nous avons, d'une manière générale, rencontré une réceptivité plus fréquente que celle signalée par les auteurs américains.

Nous croyons qu'il faut en rechercher la cause dans ce fait que nous employons une toxine plus concentrée qu'eux.

Sans y insister actuellement nous ferons remarquer la divergence qui existe au sujet de la réceptivité des individus de plus de 20 ans, entre la statistique de Park et Zingher et la nôtre.

De 0 à 3 mois	sur 29 enfants nous avons trouvé	17,2 % de réceptifs
De 3 à 6 »	» 19 » » » »	21 » » »
De 6 à 1 an	» 18 » » » »	84,6 » » »
De 1 à 2 ans	» 22 » » » »	86,3 » » »
De 2 à 5 »	» 18 » » » »	66,6 » » »
De 5 à 10 »	» 39 » » » »	54 » » »
De 10 à 12 »	» 48 » » » »	40 » » »
De 15 à 20 »	» 11 » » » »	25 » » »
Au-des. de 20 »	» 27 adultes » » » »	37 » » »

Ces statistiques nous montrent d'une façon saisissante que le nourrisson est aussi souvent réfractaire que l'adulte, mais qu'il va perdre le plus souvent cet état entre 6 mois et 1 an ; beaucoup des nourrissons ne sont déjà plus réfractaires à 6 mois.

Un à un les enfants redeviennent réfractaires, au fur et à mesure qu'ils vieillissent. De ce que, sur un même groupe d'enfants nous voyons chaque année le lot des réceptifs diminuer, nous sommes, semble-t-il, bien en droit de conclure qu'un individu réfractaire âgé de plus d'un an, le reste tou-

te sa vie, alors qu'au contraire l'immunité du nourrisson disparaît rapidement.

Il n'y a évidemment pas d'observation d'enfants qui aient été suivis pendant toute leur vie pour reconnaître les variations de leur état d'immunité, que nous puissions citer à l'appui de ce que nous apprend la statistique sur la stabilité de l'état réfractaire chez le sujet sain.

Seule l'étude faite par MM. Renault, Lesné et PP. Lévy, dans un orphelinat est à relater.

En 1920, lors d'une épidémie de diphtérie, fut pratiquée la diphtérino-réaction sur les enfants qui composaient cet internat. En 1921, une nouvelle épidémie éclate mais épargne tous les sujets reconnus réfractaires l'année précédente.

De plus, l'épreuve repratiquée en 1921, démontre la persistance de l'immunité naturelle et met en évidence que 10 % environ des réceptifs de l'année précédente sont devenus réfractaires.

b) INFLUENCE DE L'HÉRÉDITÉ

Du fait que, dans les statistiques il ressort que les enfants de moins de 6 mois sont aussi souvent réfractaires que les adultes et que leur immunité disparaît à partir de cet âge, sommes-nous en droit de conclure que c'est une immunité héréditaire ? Si cet état est héréditaire de qui l'enfant le tient-il ? de la mère, du père, ou des 2 conjoints ? Seule, l'étude directe de la question peut nous permettre d'y répondre.

Voici nos résultats :

Mère	35 ans	D. R. négative	Nouveau né	7 jours	D. R. négative
—	24	D. r. —	—	5 —	— —
—	19	—	—	11 —	— —
—	24	—	—	pas 24 h.	— —
—	32	—	—	5 jours	— —
—	20	—	—	8 —	— —
—	27	—	—	4 —	— —
—	26	—	—	1 —	— —
—	28	D. R. légèrement positive	—	7 —	— —
—	43	D. R. positive	—	7 —	— —
—	31	D. R. négative	—	3 —	— —
—	23	—	—	1 —	— —
—	34	D. R. positive	—	8 —	D. R. positive
—	20	—	—	3 —	— —
—	28	—	—	3 —	— —
—	21	—	—	5 —	— —
—	19	—	Nourrisson	2 mois	— —
—	24	—	—	4 —	— —
—	24	D. R. négative	—	4 —	D. R. négative
—	18	—	—	2 —	— —
—	21	—	—	2 m. 1/2	— —
—	17	—	—	2 mois	— —
—	31	D. R. positive	jumeaux	8 —	D. R. positive
—	25	—	—	8 —	— —
—	31	—	—	1 an	— —
—	31	—	—	13 mois	— —
—	26	—	—	11 —	— —
—	20	D. R. négative	—	11 —	— —
—	31	—	—	13 —	D. R. négative
—	22	—	—	16 —	— —
—			—	8 —	D. R. positive

Nous y joignons les résultats que signale Renard dans sa thèse.

Mère (P)	DR positive	enfant (2 mois)	DR positive
»	DR »	» (3 mois)	DR »
»	DR négative	» (16 mois)	DR »
»	DR »	» (18 mois)	DR »

Il ressort de ce tableau que toujours le nourrisson de moins de 6 mois présente vis-à-vis de la diphtérie le même état d'immunité naturelle que sa mère.

Dans son traité sur l'immunité, Bordet pose sans y répondre la question suivante : l'allaitement maternel favorise-t-il chez l'enfant la persistance de l'immunité héréditaire ? Nos résultats ne nous permettent pas d'y répondre d'une façon définitive. Voici ce que notre enquête sur l'état réfractaire du nourrisson de plus de 6 mois, né d'une mère jouissant d'un état d'immunité naturelle et élevant son enfant au sein nous a donné.

Mère	DR.	Age de l'enfant	DR.
»	négative	6 mois	négative
»	négative	8 mois	positive
»	négative	10 mois	positive
»	négative	10 mois $\frac{1}{2}$	négative
»	négative	13 mois	négative
»	négative	16 mois	positive
»	négative	16 mois	négative
»	négative	18 mois	négative

Ainsi sur 8 enfants de plus de 6 mois, trois seulement sont réceptifs, soit 37,5 %, alors que si l'on avait à faire à des enfants nourris au biberon 84 % devraient avoir à cet âge, perdu leur immunité héréditaire.

Il semblerait donc que l'allaitement maternel puisse favoriser la persistance de l'immunité héréditaire.

c) IMMUNITÉ NATURELLE FAMILIALE.

Puisque les enfants héritent en naissant de l'immunité de leur mère pour la perdre presque toujours (84 fois sur 100) vers 6 mois, il est intéressant de savoir comment les enfants d'une même famille soumis aux mêmes conditions de vie et de milieu vont se comporter.

Bundesen et Jonhson ont montré que le plus souvent les enfants d'une même famille avaient une diphtérino-réaction de même sens. Ils avaient énoncé la loi suivante :

Si le plus jeune enfant d'une famille a une diphtérino-réaction négative, tous ses collatéraux seront réfractaires.

Si l'enfant le plus âgé a une diphtérino-réaction positive, tous les enfants plus jeunes que lui, sont réceptifs à la diphtérie.

Blum sur 21 familles trouve que 16 fois, 2 enfants au plus ont la même réaction (par famille). Dans 3 autres, ce fut le membre le plus jeune qui eût une réaction négative, et les autres une réaction positive. Dans 2 autres familles, un nourrisson de 3 mois avait une DR négative et les enfants plus âgés une réaction positive. Il en conclut que les résultats des auteurs précédents sont erronés.

MM. H. Méry, G. Guignon, P. L. Marie ont constaté que toujours les frères et sœurs qu'ils ont étudiés avaient une réaction de même sens.

MM. Lereboullet et P.-L. Marie ont étudié 8 groupes familiaux comptant chacun 2 sœurs. 4 avaient le même signe pour ses constituants (1 positif et 3 négatifs); dans les 4 autres ce fut toujours le plus jeune qui présentait la réaction positive et le plus âgé la réaction négative.

Renard dans sa thèse rapporte les observations de 7 familles. 5 fois la diphtérino-réaction fut de même sens chez tous les membres, 2 fois ce fut le dernier né qui avait une DR positive alors que les autres étaient réfractaires.

Nous avons observé également 5 groupes familiaux, voici les résultats :

B... Marie-Louise.....	8 ans	DR négative
B... Edmond.....	14 ans	DR —
L... Pierre.....	6 ans	DR négative
L... Pierrette.....	13 ans	DR —
Il... René.....	8 mois	DR positive
H... Yvonne.....	8 mois	DR —
G... Ostie.....	18 mois	DR négative
G... Suzanne.....	4 ans	DR négative
G... Perle.....	7 ans	—
G... Salomon.....	12 ans	—
M... Gilberte.....	3 ans $\frac{1}{2}$	DR positive
C... Henri.....	2 ans	DR — même mère.

Nous voyons donc que les lois qu'ont établies Bundesen et Johnson sont vraies en général, avec les exceptions de toutes les lois physiologiques.

C) INFLUENCE DU MILIEU SOCIAL ET DE LA RACE

Il est intéressant de se rendre compte quelle influence exerce le milieu sur l'établissement de l'état réfractaire à la diphtérie.

Zingher, a rassemblé des documents d'une énorme valeur, quant au nombre d'enfants de toutes classes sociales examinés à l'aide de la diphtérino-réaction (52.000) ; il a pu étudier la répercussion d'un certain nombre de facteurs sur l'immunité naturelle. Voici ses conclusions :

Les enfants des classes aisées, donnent une proportion de réceptifs plus grande que ceux des classes pauvres.

Les facteurs, races, et hérédité familiale, jouent également un rôle important dans l'immunité naturelle : les enfants d'origine italienne ont donné les pourcentages les moins élevés des réceptifs, les noirs les plus élevés.

Le pourcentage de sujets réceptifs en milieu militaire, est pour MM. Vincent, Pillod et Zoeller de 47,7 % et ceux d'après Zingher et Park de 15 %. On trouve l'explication de cette différence en ce que la garnison de Metz où ont expérimenté les auteurs français, est presque uniquement composée de campagnards, alors que celles examinées par les Américains avaient un recrutement citadin.

Dans les crèches des hôpitaux parisiens, un grand nombre de femmes viennent de la campagne ce qui explique que nous trouvions parmi elles 37 % de réceptives à la diphtérie.

Que conclure de ces données statistiques ?

Nous voyons l'enfant naître le plus souvent à l'état réfractaire par hérédité maternelle. Mais à 6 mois en moyenne il perd son immunité. Cela nous explique que la diphtérie ne frappe pas plus souvent les nourrissons que les adultes.

Entre 6 mois et 1 an, nous voyons l'enfant devenir brusquement réceptif, ce qui nous permet de comprendre le peu d'importance qu'il faut accorder, au point de vue prophylactique à la diphtérino-réaction chez le nourrisson. Aujourd'hui, il est réfractaire, après demain il sera peut-être réceptif (cas de diphtérie signalé chez un nourrisson ayant présenté une DR négative, 10 jours auparavant, MM. Blechmann et Chevalley). Cela nous explique aussi ces diphtéries longtemps silencieuses du nourrisson, simple catarrhe nasal qui dure si longtemps pour se transformer un jour en croup mortel. (MM. Lesné et Grenet ont montré que la cause des coryzas rebelles du nourrisson est : soit le tréponème, soit plus souvent encore le bacille diphtérique). Cette évolution torpide de la diphtérie chez le nourrisson est

absolument comparable à ce que nous avons observé chez le jeune A... Jacques, cité déjà, à propos de l'étude de la valeur de la diphtérino-réaction, appliquée à la reconnaissance de la disparition de l'immunité passive.

Le microbe s'est installé chez un sujet réfractaire, il a végété dans sa cavité nasale médiocrement tant que l'organisme était immunisé ; la cessation de l'immunité le rend pathogène, il se met à pulluler, la diphtérie éclate.

Ainsi à partir d'un an l'enfant est réceptif.

Lorsqu'il aura 20 ans, suivant qu'il sera élevé à la campagne ou à la ville, il aura acquis un état réfractaire 85 fois % dans le premier cas, et 52,3 % dans le 2^e cas.

Voici donc connue l'évolution de l'état réfractaire chez le sujet sain. Nous allons voir ce qu'il devient à travers les différents états pathologiques et physiologiques que l'individu peut être appelé à subir.

d) INFLUENCE DE CERTAINS ÉTATS PATHOLOGIQUES SUR L'IMMUNITÉ NATURELLE

On sait déjà depuis longtemps que 3 affections sont considérées comme plus particulièrement favorables à l'éclosion de la diphtérie : la rougeole, la coqueluche et la scarlatine.

Dieulafoy nous apprend que la diphtérie aime la rougeole. La diphtérie se rencontre dans la coqueluche presque aussi fréquemment que dans la rougeole, mais bien moins dans la scarlatine. Il n'accorde pas aux autres maladies, la typhoïde par exemple, d'action favorisante.

Avant d'aller plus loin, nous avons voulu nous rendre

compte par les statistiques de l'action que pouvait avoir la rougeole ou la scarlatine sur l'apparition de la diphtérie en milieu hospitalier.

Voici les statistiques portant sur les scarlatines compliquées de diphtérie à l'hôpital Trousseau pendant les années 1914-15, 1919-20-21.

1914. 233 enfants. 3 cas de diphtérie à l'entrée. 1 cas de diphtérie 33 jours après l'injection de sérum préventif.

1915. 330 enfants, 30 cas de diphtérie à l'entrée., 4 cas après la cessation de l'immunité sérique préventive.

1919. 124 entrées; 10 cas de diphtérie à l'entrée, 2 cas de diphtérie après cessation de l'immunité sérique préventive.

1920. 222 entrées, 11 cas de diphtérie à l'entrée, 5 cas de diphtérie après cessation de l'immunité sérique préventive.

1921. 202 entrants, 15 cas de diphtérie à l'entrée.

M. le D^r Lesné, notre Maître, a bien voulu nous donner une statistique personnelle qu'il a relevée à l'hôpital Bretonneau, en 1907, au pavillon de scarlatine.

473 scarlatines dont 83 compliquées de diphtérie.

Soit en tout 1586 malades parmi lesquels il y eut 163 cas de diphtérie, soit l'énorme proportion de 10,2 %.

2^e statistique de la diphtérie dans le pavillon de rougeole à l'hôpital Trousseau pendant les années 1914 à 1921.

On ne note jamais de diphtéries tardives car les malades ne restent pas plus de 15 jours à l'hôpital et sont encore à leur sortie sous l'influence du sérum préventif.

1914 376 rougeoleux, 12 diphtériques au début de la rougeole, 4 avant le début.

1915. 432 rougeoleux, 7 diphtériques au début de la rougeole, 5 avant le début.

1916. 382 rougeoleux, 7 diphtériques au début, 5 avant.

1917. 384 rougeoleux, 3 diphtéries au début, 2 avant.
1918. 245 rougeoleux, 4 diphtéries au début, 4 avant.
1919. 274 rougeoleux, 3 diphtéries au début, 1 avant.
1920. 291 rougeoleux, 8 diphtéries au début.
1921. 228 rougeoleux, 8 diphtéries au début, 7 avant.

Là aussi, M. Lesné nous a communiqué une statistique relevée à l'hôpital Bretonneau en 1907 au pavillon de rougeole.

Sur 503 rougeoles une seule fut compliquée de diphtérie.

Nous ne devons pas tenir compte des diphtéries signalées avant le début de la rougeole, car dans ces cas il s'agit de rougeole contractée au pavillon de diphtérie comme nous l'a montré notre enquête.

Sur 3.117 rougeoleux, on ne compte que 52 diphtéries secondaires soit 1,6 %. Il semble bien, comme le signalent Schick et Karasava, MM. J. Renault et PP. Lévy, MM. Lereboullet, P. L. Marie et Brizard, que la rougeole ne soit pas une maladie prédisposant à la diphtérie.

On ne saurait en dire autant de la scarlatine. Les 2 statistiques sont comparables, car elles portent sur des enfants du même âge environ, par suite aussi réceptifs les uns que les autres et sur les mêmes années par suite du rant lesquelles le génie épidémique était comparable (1).

La diphtérino-réaction va-t-elle, sur ce point, pouvoir nous renseigner ?

Plusieurs auteurs, déjà, l'ont appliquée à l'étude des variations que pourrait subir l'immunité naturelle à travers les maladies.

(1) La fréquence de la diphtérie au cours de la scarlatine et même de la rougeole légitime bien en milieu hospitalier l'emploi de la sérothérapie préventive.

Schick et Magyar rapportent le résultat d'investigations faites sur 315 enfants tuberculeux à cuti-réaction positive, ce qui montre que l'état réfractaire à la diphtérie ne subit pas d'atteinte chez les tuberculeux se défendant encore.

Karasava et Schick, ont recherché si la rougeole et l'influenza avaient une action anergisante vis-à-vis de l'immunité naturelle à la diphtérie. Ils concluent négativement.

MM. J. Renault et PP. Lévy ont étudié l'état réfractaire chez un certain nombre de malades.

Chez 23 scarlatineux aux différents stades de la maladie, 11 enfants avaient une DR positive, soit 47,8 % chez 12 coquelucheux, 6 sujets avaient une DR positive, chez 42 rougeoleux 22 fois la DR fut positive. Un porteur à DR positive contracte la diphtérie, 2 porteurs à réaction négative ne la contractent pas.

Les auteurs en concluent : « l'apparition de la diphtérie au cours de la rougeole est régie par ses causes primordiales. Nous nous étions demandé si, dans cette maladie, on ne pourrait invoquer l'anergie, comme élément pathogénique. Cette hypothèse doit être écartée ».

MM. Lereboullet, P. L. Marie et Brizard ont pratiqué la diphtérino-réaction chez 110 rougeoleux à divers stades, ils ont obtenu 23,6 % de réactions positives. Il ne semble donc pas que cette maladie influe sur l'état réfractaire à la diphtérie.

Chez 3 malades ayant reçu du sérum antidiphtérique préventif, ils pratiquèrent la diphtérino-réaction au moment de leur sortie de l'hôpital. Elle fut négative. Ceci leur prouva que la rougeole ne modifie pas la durée de l'immunisation passive.

Poursuivant notre étude sur l'immunité naturelle, nous avons voulu nous rendre compte de l'influence que pouvait exercer sur elle la rougeole et la scarlatine.

Nous avons pratiqué la diphtérino-réaction à un certain intervalle de temps sur les mêmes sujets plusieurs fois de suite. Voici nos résultats. La première épreuve était pratiquée le premier ou le deuxième jour de l'éruption.

Rougeole.

R. Marius, 10 mois, atteint de rougeole.

26 septembre 1921 DR. Négative, reçoit 10 cc de sérum antidiphtérique, le 27 septembre. DR. négative le 2 novembre.

G. Suzanne, 4 ans... 15 octobre 1921, DR. négative.
21 octobre 1921 DR. »

G. Salomon, 12 ans... 30 octobre 1921 DR. »
12 novembre 1921 »

G. Ostie, 18 mois.... 30 octobre 1921 DR. »
12 novembre » DR. »

Ces 3 derniers malades n'avaient pas reçu de sérum préventif.

Scarlatine.

L... Gaston, 7 ans... 21 octobre 1921 DR négative.
17 décembre 1921 DR positive.

D... René, 8 ans.... 22 octobre 1921 DR négative.
8 novembre » DR »
18 novembre » DR »
15 décembre » DR »
5 novembre 1921 DR négative.

N... René, 9 ans.... 6 » » 10 cc sérum antidiphtér.
25 » » DR positive.
26 » » 10 cc sérum antidiphtér.
21 décembre » DR négative.
5 janvier 1922 DR »

H... René, 6 ans...	12 novembre 1921	DR	»
	17 décembre	»	DR »
H... Yvonne, 13 ans..	12 novembre 1921	DR négative.	
	17 décembre 1921	DR	»
P... Maurice, 11 ans..	14 novembre 1921	DR négative.	
	29 »	1921	»
P... René, 8 ans...	30 novembre	»	»
	4 décembre	»	»
B. Germaine, 14 ans.	27 novembre	»	»
	4 décembre	»	»
	21	»	»
F. Raymonde, 7 ans $\frac{1}{2}$.	11 octobre 1921	DR négative.	
	12 octobre	»	10 cc. de sérum antidiphthér.
	14 novembre 1921	DR positive.	
	15 novembre 1921	10 cc. sérum antidiphthér.	
	4 décembre 1921	DR positive.	
	27 décembre 1921	DR négative.	
L... Lucienne, 6 ans $\frac{1}{2}$	5 janvier	1922	DR »
Scarlatine sans diphthérie n'a jamais eu de bacilles dans la gorge.			
	14 septembre 1921	10 cc. sérum préventif.	
	4 octobre	DR négative.	
	13	»	»
	20	»	DR positive
	20	»	10 cc. sérum antidiphthérique.
	8 novembre	DR positive.	
			10 cc sérum antidiphthér
	18	»	DR négative.
	27	»	»
	4 décembre	»	»
	18	»	»
H... Roger, 12 ans..	10 octobre	DR négative.	
	11	»	10 cc. sérum antidiphthérique.
Les 5, 12, 18 novembre et 1 ^{er} décembre avait une DR négative.			
B... Louis, 7 ans. .	13 octobre	DR négative.	
	14	»	10 cc. sérum antidiphthérique.
	18 novembre	DR négative.	
	27	»	DR légèrement positive.
	4 décembre	DR négative.	
	10	»	»

C.... Marie, 8 ans $\frac{1}{2}$... 4 octobre DR négative.
5 » 10 cc. sérum antidiphtérique.
Les 25 octobre, 8 et 18 novembre DR négative
27 novembre DR positive.
Les 21 novembre et 5 décembre avait une DR négative.

Les constatations que nous avons faites sur les rougeoleux sont négatives et sont en trop petit nombre pour que nous puissions en tirer des conclusions.

Il n'en est plus de même pour les scarlatineux.

Sur 13 enfants à diphtérino-réaction négative à leur entrée, 7 semblent être restés toujours réfractaires durant leur maladie, 6 ont perdu à un moment donné leur immunité naturelle. Nous la voyons reparaître chez 5 d'entre eux 2 mois $\frac{1}{2}$ à 3 mois après leur éruption (nous avons perdu de vue le 6^e 40 jours après le début de sa maladie), parce que ces sujets étaient sous l'influence de l'immunité sérique nous n'avons pu déterminer le moment auquel ils perdaient leur immunité naturelle.

Nous voyons que ces résultats confirment ce que nous avait appris la statistique.

Wurtz et Bourge confirmant l'opinion clinique de Bretonneau et de Trousseau nous apprennent que si l'angine du début de la scarlatine est parfois diphtérique, l'angine tardive l'est toujours. Nous comprenons bien maintenant pourquoi. Si le malade est réfractaire à la diphtérie il ne peut, au début de sa scarlatine, avoir qu'une angine à cocci. Pendant sa maladie, s'il perd son immunité naturelle, il fera d'autant plus facilement une diphtérie, que les sujets réfractaires sont souvent porteurs de bacilles diphtériques, surtout en milieu hospitalier.

Si, dans les observations précédentes, nous voyons disparaître l'immunité au décours de la maladie, il est possible qu'il n'en soit pas toujours ainsi et qu'elle disparaisse dès le début de la scarlatine parfois.

Peut-être est-ce ainsi que nous devons comprendre les 2 cas suivants :

G. Marie-Louise, 13 ans $\frac{1}{2}$ atteinte de scarlatine, 2 ensemencements faits durant sa maladie n'ont pas décélé de bacilles diphtériques dans sa gorge.

4 octobre	DR. positive,	6 octobre, 6 cc de sérum
26 »	DR. négative.	
8 novembre	DR. positive,	12 novembre 10 cc. de sérum.
22 »	DR. négative.	
4 »	DR. »	
11 décembre	DR. »	

S. Charles, 12 ans, atteint de scarlatine, 2 ensemencements faits au cours de sa maladie n'ont pas décélé de bacilles diphtériques dans sa gorge.

24 octobre	DR. positive,	25 octobre 10 cc. de sérum.
18 novembre	DR. négative.	
27 »	DR. positive,	29 novembre 10 cc. de sérum.
Les 5, 10, 21. décembre 1921 et 5 janvier 1922 a toujours présenté une DR. négative.		

Lorsque les enfants arrivaient à l'hôpital, ils présentaient une diphtérino-réaction fortement positive. Ils étaient réceptifs encore le 25^e jour de leur maladie, mais ne l'étaient plus 29 jours plus tard pour le premier enfant et 37 pour le second. Ils n'étaient certainement plus sous l'influence du sérum antidiphtérique car d'ordinaire cette 2^e injection ne confère pas une immunité de plus de 14 à 17 jours en moyenne.

Avons-nous à faire à des enfants normalement réfractaires dont l'état s'est modifié momentanément sous l'influen-

ce de la scarlatine dès le début de l'injection, ayant dans la suite récupéré rapidement leur état réfractaire ?

Cette hypothèse est plausible. Mais on pourrait penser que ces enfants étaient jusque-là réceptifs et que nous les avons surpris en train de faire leur immunité naturelle. Dans ce cas il serait démontré, pour nous, que l'immunité naturelle n'est pas une immunité acquise, c'est-à-dire de même ordre que celle que confère la diphtérie et la vaccination antidiphtérique puisqu'elle se serait développée en dehors des germes ou de la toxine de ces germes.

En tous cas, une conclusion s'impose, c'est que la scarlatine peut suspendre l'immunité naturelle dont jouit un individu vis-à-vis de la diphtérie, mais que revenu à la santé il recouvrera son état réfractaire.

Nous voyons aussi que dans les pavillons de scarlatine, il sera bon de maintenir les anciennes mesures prophylactiques, c'est-à-dire d'injecter préventivement tous les malades qui y entrent, avec du sérum antidiphtérique, sans tenir compte de leur diphtérino-réaction.

c) INFLUENCE DE CERTAINS ÉTATS PHYSIOLOGIQUES

Influence de l'état puerpéral sur l'immunité naturelle.

Certains phénomènes physiologiques mettent l'organisme humain dans un état de déficience tel qu'il est rare d'en rencontrer de semblables dans les états pathologiques compatibles avec la vie. Nous avons surtout en vue la crise biologique que subit une femme pendant la période de l'accouchement. Elle perd à ce moment la majorité de ses moyens de défense contre l'infection.

Divers faits cliniques le mettent en évidence.

Ainsi on sait que la tuberculose évoluant subit une période d'arrêt pendant la gestation pour prendre une marche foudroyante après la naissance de l'enfant.

Les septicémies streptococciques rares chez l'homme même après les désordres affreux que provoquent les plaies de guerre se produisent avec une extrême facilité chez la femme après l'accouchement et l'on connaît leur sévérité.

Ollier, dans sa thèse fort intéressante, a étudié l'action favorisante qu'avait l'état puerpéral vis-à-vis de la diphtérie. Il a rassemblé un certain nombre d'observations du plus grand intérêt dans lesquelles des diphtéries existantes au moment de l'accouchement ont revêtu des formes rares chez l'adulte : formes laryngées, formes bronchiques.

Il conclut que la diphtérie ne paraît pas être plus fréquente chez la femme enceinte que chez les adultes normaux. Que l'accouchement semble seulement donner un coup de fouet à la maladie.

Doit-on en voir la raison dans cet affaiblissement si grand dans lequel est plongée la femme lors de la naissance de son enfant ? C'est probable.

Nous nous sommes demandés si parfois, l'état réfractaire ne subissait pas lui-même une atteinte.

Nous avons noté dans le chapitre précédent que certains nouveau-nés avaient une diphtérino-réaction négative alors que la mère en avait une positive. Pourquoi donc cet état réfractaire chez l'enfant puisqu'il ne semble pas exister chez la mère ? On peut émettre l'hypothèse que la femme a perdu pour quelques jours son immunité naturelle sous l'influence de l'accouchement.

Nous avons entrepris des recherches à ce sujet chez la femme enceinte.

Voici nos résultats : chez des femmes sur le point d'accoucher, nous avons pratiqué l'épreuve de la DR, puis nous l'avons renouvelée sur elles après l'accouchement ainsi que sur leur nouveau-né.

A... *Henriette*, 22 ans, DR positive, accouchement 20 h. après, DR pratiquée 6 heures après l'accouchement : sur la mère très positive, sur l'enfant négative.

B... *Pauline*, 19 ans, DR négative, accouchement 24 h. après, DR pratiquée 48 h. après l'accouchement : sur la mère, négative. Sur l'enfant, négative.

B... *Jeanne*, 38 ans, DR négative, accouchement 48 h. après, DR pratiquée 24 h. après l'accouchement : sur la mère, négative. Sur l'enfant, négative.

C... *Marie*, 30 ans, DR légèrement positive. accouchement 24 h. après, DR pratiquée 10 h. après l'accouchement. Sur la mère très positive, sur l'enfant, négative.

Enfin, sur 16 femmes chez lesquelles la diphtérino-réaction fut pratiquée dans les derniers jours de la grossesse, nous constatons 8 fois une DR positive.

On ne peut expliquer la DR négative présentée par les nouveau-nés issus de mère à DR positive, par le fait qu'à cet âge l'enfant ne réagit pas localement à la toxine diphtérique. Dans le chapitre précédent, nous avons montré que 4 nouveau-nés ont fait une réaction locale à la toxine.

Il semble ressortir de ce début d'enquête certainement insuffisant que l'immunité naturelle peut subir une atteinte chez la femme, soit pendant les derniers jours de sa grossesse, soit pendant la période de ses couches.

Il est probable que la mère recouvre très vite son état réfractaire après la naissance de son enfant, puisque nous n'avons jamais noté de discordance, dans le sens de la DR entre la femme et son nourrisson.

TROISIÈME PARTIE

Etude de l'immunité passive à l'aide de la Diphtérino-Réaction

Dans cette troisième partie nous nous proposons d'envisager les questions suivantes :

1° *L'étude de la plus petite dose de sérum antitoxique nécessaire pour obtenir l'immunisation d'un sujet réceptif.*

2° *L'influence de la voie d'introduction du sérum antidiphtérique dans l'organisme sur l'immunisation.*

3° *La durée de l'immunité passive.*

I. — RECHERCHE DE LA PLUS PETITE DOSE DE SÉRUM ANTITOXIQUE NÉCESSAIRE POUR OBTENIR L'IMMUNISATION D'UN SUJET RÉCEPTIF.

Nous avons vu dans la discussion de la valeur sémiologique de la DR qu'un sujet préventivement immunisé par une injection de sérum antitoxique, lorsqu'il est porteur de bacilles de Loeffler virulents, ne pouvait contracter la diphtérie qu'à partir du moment où sa DR devenait positive.

Il semble donc bien que la plus petite dose de sérum antidiphtérique qu'il est nécessaire d'injecter à un individu, pour rendre négative sa DR primitivement positive, si faible qu'elle soit, suffise pour le mettre momentanément à l'abri de l'atteinte diphtérique. Afin de connaître cette dose minima nous avons injecté du sérum antitoxique de l'Institut Pasteur, titrant 250 unités antitoxiques par cmc, dilué au 20^e dans du sérum physiologique, en quantité variable à des individus ayant une DR très positive. Puis 24 heures après l'injection sérique nous avons pratiqué à nouveau l'épreuve de la DR.

Dans ces expériences nous rapportons la quantité de sérum utilisé au kilogramme d'individu.

1) N... *Jeanne*, 18 mois, 7 kilos 700, DR très positive.

Reçoit 0 cc. 05 de sérum antidiphtérique en injection sous-cutanée, soit 0 cc. 0064 par kilogramme (1 unité antitoxique 6). DR positive le lendemain.

2) M... *Gilberte*, 3 ans $\frac{1}{2}$, 13 kilos 500, DR très positive.

Reçoit 0 cc. 2 de sérum antidiphtérique en injection sous-cutanée, soit 0 cc. 0149 par kilogramme (3,725 unités antitoxiques). Le lendemain la DR est négative.

3) C... *Henri*, 2 ans, 9 kilos 900, DR positive.
Reçoit 0 cc. 146 de sérum soit 0 cc. 0147 par kilogramme (3,675 unités antitoxiques). Le lendemain la DR est négative.

4) N... *Jeanne*, 18 mois, 7 kilos 700, DR positive.
Reçoit 0 cc. 134 de sérum, soit 0,170 cc. par kilogramme (4,25 unités antitoxiques) le lendemain la DR est négative.

5) L... *Lucienne*, 1 mois, 10 kilos 850, DR très positive.
Reçoit 0 cc. 15 de sérum, soit 0,0138 cc. par kilo (3,45 unités antitoxiques). Le lendemain la DR est négative.

6) M..., 19 ans, 57 kilos, DR très positive.
Reçoit 0 cc. 84 de sérum, soit 0 cc. 0147 par kilogramme (3,675 unités antitoxiques). Le lendemain la DR est négative.

7) M..., 2 mois, 4 k. 500 DR positive.
Reçoit 0 cc. 06 de sérum, soit 0,0133 par kilogramme (3,325 unités antitoxiques). Le lendemain, la DR est négative.

8) B..., 26 ans, 40 kilos, DR très positive.
Reçoit 0 cc. 159 de sérum, soit 0,0147 par kilo (3 unités 675). Le lendemain la DR est négative.

9) A... *Henri*, 19 mois, 9 Kilos 280, DR très positive.
Reçoit 0 cc. 13 de sérum, soit 0,014 cc. par kilo (3,5 unités antitoxiques). Le lendemain la réaction est négative.

10) L... *Henri*, 14 mois, 8 kilos 840, DR très positive.
Reçoit 0 cc 13 de sérum, soit 0,0147 cc par kilo (3,675 unités antitoxiques). Le lendemain la réduction est négative.

11) B... *Adrienne*, 3 ans $\frac{1}{2}$, 16 kilos 550, DR très positive.
Reçoit 0 cc. 165 de sérum soit 0,010 cc. par kilo (2,5 unités antitoxiques). Le lendemain, la DR est très faiblement positive.

12) B... *André*, 5 ans, 17 kilos 400, DR très positive.
Reçoit 0 cc. 174, soit 0,010 cc. par kilo (2,5 unités antitoxiques). Le lendemain la DR est négative.

Chez 2 autres enfants nous avons employé un sérum spécial titrant 150 unités antitoxiques par cc. (N° 13 et N° 14).

13) A... *Jean*, 7 mois, 4 kilos 500, DR très positive.
Reçoit 0,07 de sérum, soit 0,0155 par kilo (2,32 unités antitoxiques). Le lendemain la DR est négative.

14) A... Marcel, 5 mois, 4 kilos 500, DR très positive.

Reçoit 0 cc. 07 de sérum, soit 0,0155 par kilo (2,32 unités antitoxiques). Le lendemain la DR est très légèrement positive.

15) C... Fernand, 5 ans, 13 kilos 900, DR positive.

Reçoit 0 cc. 1 de sérum sous la peau de la cuisse soit 0,007 cc. par kilo (1,8 unité antitoxique). 24 heures après, la DR est pratiquée. On fait également avec la toxine non chauffée une intra-dermo à la cuisse au niveau de l'injection de sérum. Le lendemain la DR est positive, l'intra-dermo à la cuisse n'a provoqué aucune réaction. Le surlendemain même constatation.

16) M... Paul, 2 ans $\frac{1}{2}$, 9 kilos 800, DR positive.

Reçoit 0,078 de cc. de sérum antidiphtérique sous la peau de la cuisse, soit 0,007 cc. par kilo (1,8 unités antitoxiques). 24 heures après la DR est pratiquée, on fait également avec la toxine non chauffée une intra-dermo au niveau de l'injection de sérum. Le lendemain la DR est nettement positive, l'intra-dermo à la cuisse n'a pas provoqué de réaction, le surlendemain même constatation.

Rassemblons dans un même tableau les résultats de ces expériences.

Doses de sérum injectées par kilo		Signes de la D R.	
Par cc.	en U ant.	Avant l'inject.	Après inject.
		negative	positive
0,0170	4,25	»	»
0,0149	3,725	»	»
0,0147	3,675	»	»
0,0147	3,675	»	»
0,0147	3,675	»	»
0,0147	3,675	»	»
0,0140	3,5	»	»
0,0138	3,45	»	»
0,0133	3,325	»	»
0,01	2,5	»	»
0,01	2,5	Très fort posit.	Posit. faiblement
0,0155	2,3	positive	negative
0,0155	2,3	»	» légèr ^t . positive
0,007	1,8	»	»
0,007	1,8	»	»
0,0064	1,6	»	» positive.

Nous voyons donc que la plus petite dose de sérum antidiphtérique qu'il est nécessaire d'injecter à un sujet récep-

tif pour rendre sa DR négative est de 0,01 cc de sérum, soit 2,5 u. ant. par kg. au moins.

Il est entendu que ces résultats ne sont valables que pour les sérums de l'Institut Pasteur et peut-être seulement pour celui qui titre 250 unités antitoxiques par cmc.

Ainsi cette série d'expériences montre que lorsque l'on injecte 1,6 unités antitoxiques par kilog. l'enfant conserve sa DR positive et cependant dans le cas de l'observation (1). le sujet avait reçu 0,05 cc. soit 12,50 unités antitoxiques cc qui représente une dose 62.500 fois plus grande que celle qui est nécessaire pour neutraliser *in vitro* la toxine injectée dans la pratique de la DR. En effet, celle-ci est de 1/50 de la D. M. L. et ne nécessite par définition pour sa neutralisation que : 0,0002 unités antitoxiques.

D'autre part, nous voyons que pour amener la négativité de la diphtérino-réaction il faut injecter au moins 2,5 u. ant. par kg. cette dernière dose rendant une fois sur deux la DR négative. Mais 2,5 u. ant. par kg cela correspond à 0,00025 u. ant. par 1/10 de cc. de tissus, puisque 1 cmc. de tissus pèse à peine 1 gramme. C'est approximativement la dose qui doit neutraliser la toxine que nous injectons lorsque nous faisons l'épreuve de la DR.

Ainsi lorsque l'on injecte de la toxine diphtérique diluée dans le derme d'un individu préventivement immunisé, elle n'aura pas d'action locale si la dose de toxine injectée rencontre dans la zone tissulaire où elle va s'épandre une quantité de substances antitoxiques égale ou supérieure à celle nécessaire pour la neutraliser.

Mais en revanche cette toxine provoquera une réaction nette si elle ne se trouve pas en présence de tissus contenant

la quantité d'antitoxine voulue, quand bien même la dose de sérum, injectée préventivement au sujet serait de beaucoup supérieure à celle nécessaire à la neutralisation de la dose de toxine injectée.

Nous sommes donc ainsi amené à confirmer les expériences de MM. Levaditi et Muttermilch.

Ces auteurs ont montré par des expériences *in vivo* que l'antitoxine ne se borne pas à circuler dans le sang de l'animal qui a reçu du sérum antidiphtérique en injection mais se fixe dans les cellules (tissu conjonctif entre autres), en leur conférant une immunité propre.

Ceci va nous permettre de comprendre la raison pour laquelle on est obligé d'injecter de grosses doses de sérum dans la thérapeutique antidiphtérique. Injecté sous la peau, il se répand dans le sang par l'intermédiaire de la lymphe, puis, dans tout l'organisme, se fixe dans les tissus. Or, le lieu de production de la toxine est localisé, seule l'antitoxine présente en ce point, s'oppose à sa pénétration dans le milieu intérieur, puis l'antitoxine libre dans le sang neutralisera autant que faire se pourra, le poison qui y pénètre.

Enfin, l'antitoxine fixée sur les tissus électifs de la toxine constituera le dernier élément de lutte contre le poison diphtérique.

La dose de sérum utilisée ne représente donc qu'une minime partie de la dose injectée.

Dans les cas de diphtérie les plus toxiques, la diphtérino-réaction devient toujours négative après l'injection du sérum antidiphtérique. Elle ne peut pas servir comme certains l'ont prétendu à établir un pronostic de la sévérité de la diphtérie.

II. — INFLUENCE DE LA VOIE D'INTRODUCTION DU SÉRUM SUR L'APPARITION DE L'IMMUNITÉ PASSIVE

Les différentes voies d'introduction du sérum antidiphtérique dans l'organisme qui peuvent être envisagées pratiquement sont : les voies naturelles (bouche et rectum), les voies artificielles (injections sous-cutanée, intra-musculaire, intra-péritonéale et intra-veineuse).

a) ÉTUDE DE L'IMMUNISATION OBTENUE EN UTILISANT LES VOIES NATURELLES.

Si nous avons la certitude que l'immunité succède toujours à l'introduction dans l'organisme du sérum antidiphtérique par les voies artificielles, il n'en est plus de même lorsqu'il est introduit par les voies naturelles.

De nombreuses controverses ont eu lieu à ce sujet. Escherich dès 1897 montra que seuls les nourrissons au sein étaient capables de résorber l'antitoxine administrée par la bouche. M. Marfan, dans ses leçons sur la diphtérie, attribue ce fait à l'imperfection du revêtement épithélial de l'intestin du nouveau-né.

Salge, en 1904, déduit d'expériences que le nourrisson ne s'immunise pas lorsqu'on mélange le sérum au lait, mais au contraire contracte un état réfractaire lorsqu'on a injecté le sérum à la mère, et que l'enfant boit le lait maternel.

Minceis, puis M. Mouriquand admirent la possibilité de l'immunisation des individus par des instillations intra-rectales de sérum antidiphtérique.

MM. Lesné et Dreyfus, dans une étude très documentée sur l'absorption, par le tube digestif de diverses substances et en particulier des albumines hétérogènes, arrivent aux conclusions suivantes : Il est possible d'anaphylactiser des animaux à une albumine hétérogène par des instillations intra rectales, car il suffit qu'une quantité extrêmement minime de substance soit introduite dans l'organisme pour provoquer l'apparition d'un état anaphylactique. Cela prouve évidemment le passage d'une certaine quantité d'albumine à travers la paroi du gros intestin. Mais la voie rectale pas plus que la voie buccale ne permet d'immuniser à l'aide de sérum antitoxique un animal contre la diphtérie.

M. Dufour, de Fécamp, écrivit un article où il préconisait l'introduction du sérum, antidiphtérique de l'organisme par voie buccale ou rectale pour obtenir l'immunisation des sujets.

Aussitôt des recherches furent entreprises par certains auteurs pour contrôler ces dires.

MM. Aviragnet, Lereboullet et P.-L. Marie rapportent qu'ils ont fait ingérer 20 cc de sérum antidiphtérique à 9 enfants, de 3 à 10 ans, ayant une DR positive, pendant 3 jours de suite, puis ont renouvelé sur eux l'épreuve de la DR. Elle resta positive chez tous.

Il en fut de même dans une autre série d'expériences où l'on donna en lavement 20 à 40 cc. de sérum antitoxique à 6 enfants. Devant des résultats aussi nets, les auteurs ont conclu à l'impossibilité d'immuniser un individu par la bouche ou par le rectum.

MM. Rohmer et R. Lévy relatent qu'ils firent boire à des enfants du sérum antidiphtérique dilué. Ils dosèrent le pou-

voir antitoxique du sérum de l'enfant avant et après l'injection par la méthode de Roemer. Un certain nombre de fois ils notaient une augmentation faible du pouvoir antitoxique du sang de ces enfants. 15 fois sur 18 nourrissons atteints de choléra infantile ils virent également une augmentation du pouvoir antitoxique du sérum sanguin après l'injection de sérum antitoxique chez des enfants atteints d'affections digestives bénignes.

Nous savons par nos recherches antérieures la faible quantité de sérum qu'il faut introduire dans un organisme pour rendre une DR négative. Nous reprîmes donc ces recherches. Nous avons choisi des enfants dont la diphtérino-réaction fût particulièrement positive afin de mieux nous rendre compte de ce qui surviendrait. Puis nous avons étudié l'action :

1° *Du sérum antitoxique pris par la bouche ;*

2° *Du sérum antitoxique pris par le rectum ;*

3° *Du sérum antibactérien en pastilles pris par la bouche plusieurs jours de suite.*

1) Chez 4 enfants, dont la diphtérino-réaction était très positive nous avons étudié l'action du sérum antidiphtérique pris par la bouche.

P... *Hadji*, 6 ans, DR très positive; boit 10 cc de sérum; le lendemain on pratique la DR, la réaction est ralentie, mais presque aussi intense que la 1^{re}.

B... *Marcelle*, 7 ans $\frac{1}{2}$ DR, positive, boit 20 cc de sérum, 24 h. après la diphtérino-réaction est pratiquée à nouveau, réaction retardée bien moins intense que la première, mais franche.

B... *Renée*, 12 ans, DR très positive, boit 10 cc de sérum, 24 h. après la diphtérino-réaction est pratiquée à nouveau, la réaction est presque nulle.

B... Maurice, 10 ans, DR très positive, boit 10 cc. de sérum; 24 h. après la DR est pratiquée à nouveau, la réaction est nettement négative.

2) Chez 2 enfants dont la diphtérino-réaction était très positive nous avons étudié l'action du sérum en lavement.

R... André, 2 ans, DR positive, reçoit 40 cc de sérum antidiphtérique en lavement, 48 h. après la DR est pratiquée; elle a la même valeur que la 1^{re}.

L... Jeanne, 18 mois, DR très positive, reçoit 40 cc de sérum en lavement, la DR est pratiquée 48 h. après à la même valeur que la 1^{re}.

3) Chez 5 enfants nous avons étudié ce qui se passait lorsqu'ils prenaient par voie buccale des pastilles antimicrobiennes.

Ils étaient choisis à DR très positive, prenaient 5 pastilles dans la journée, 5 autres le surlendemain et la DR était pratiquée 24 h. plus tard.

R... Joseph, 3 ans $\frac{1}{2}$, 1^{re} DR très positive, prise de sérum antimicrobien, 2^e DR aussi positive que la précédente.

F... Henri, 11 ans $\frac{1}{2}$, DR très positive, prise de sérum antimicrobien, 2^e DR relativement faible.

R... Marcel, 10 ans, DR très positive, prise de sérum antimicrobien, 2^e DR aussi forte que la précédente.

B... Adrienne, DR très positive, prise de sérum anti-microbien, 2^e DR faiblement positive.

B... André, 4 ans $\frac{1}{2}$, 1^{re} DR très positive, prise de sérum antimicrobien, 2^e DR aussi positive que la 1^{re}.

1^o Nous voyons par nos expériences que par l'ingestion de sérum antitoxique il y a eu une fois inversion de la DR qui est devenue franchement négative, une fois presque négative. Donc dans quelques cas l'ingestion de sérum antitoxique peut provoquer une immunisation du sujet.

2° Par lavement le sérum antitoxique ne semble pas donner d'immunisation.

3° L'ingestion de pastilles produit bien un affaiblissement de la réaction, mais cette immunisation est très faible.

Nous en concluons : qu'à moins de lésions le colon et le rectum sont infranchissables aux albumines étrangères; que l'absorption par la bouche de pastilles de sérum anti-microbien desséché n'immunise pas pratiquement ; que l'absorption par la bouche de sérum antitoxique peut immuniser.

A cause de l'incertitude du passage de l'antitoxine dans le sang et de la faible quantité susceptible d'y passer lorsque le sérum est absorbé par la bouche, nous ne devons pas recourir à cette méthode pour chercher à traiter un diphtérique.

Les seules voies d'introduction pratiques du sérum dans l'organisme pour obtenir une immunisation certaine et efficace sont donc les voies : sous-cutanées, intra-musculaire et intra-péritonéale.

b) ÉTUDE DE L'IMMUNITÉ OBTENUE EN UTILISANT LES VOIES ARTIFICIELLES.

Nous n'insisterons pas sur ce fait que l'immunité passive est toujours conférée à un individu par une injection (sous-cutanée, intra-musculaire, intra-péritonéale, intra-veineuse) d'une dose suffisante de sérum antidiphtérique.

Nous nous attacherons à un autre problème que déjà beaucoup d'autres ont étudié. Il s'agit de l'étude de l'influence de la voie d'introduction sur la rapidité de diffusion de l'antitoxine dans l'organisme.

Mais pour pouvoir appliquer la diphtérino-réaction à cette étude il est indispensable de résoudre un autre problème au préalable.

C'est qu'en effet, lorsque chez un individu à DR positive on introduit dans le derme de la toxine diphtérique diluée et que très rapidement après on injecte au même point du sérum antidiphtérique, il ne se produit pas de réaction. Mais si l'intervalle de temps qui sépare les 2 injections est assez considérable la réaction du derme sous l'influence de la toxine se manifeste malgré la présence d'une quantité de substance antitoxique bien supérieure à celle nécessaire à la neutralisation de la toxine injectée. Celle-ci s'était irrémédiablement fixée dans le tissu avant l'injection du sérum.

Pour étudier le temps que met le sérum pour diffuser dans l'organisme, on comprend qu'il soit indispensable de déterminer avec précision le temps nécessaire à la toxine diphtérique, telle que nous l'employons dans la pratique de la DR pour se fixer dans les tissus.

Pour cela nous avons choisi des enfants à DR positive.

Nous leur faisons en intra-dermique à chaque cuisse un peu plus de 1/10 de cc de la solution de toxine diphtérique non chauffée, qui nous servait dans nos diphtérino-réactions: Puis nous leur injections aux mêmes points, en faisant pénétrer l'aiguille par le même orifice que précédemment 1/10 cc. de sérum antidiphtérique dans le derme.

Dans la première expérience nous avons employé du sérum non dilué, pour les autres du sérum dilué à 1 pour 10 de sérum physiologique. Le sérum de l'institut Pasteur contenant 250 unités antitoxiques par cc la quantité injec-

tée contient encore environ 10.000 fois la dose nécessaire pour neutraliser le 1/10 de cc de toxine employée.

M... Suzanne, 4 ans.

	Cuisse droite	Cuisse gauche
Injection 1/10 cc de toxine:	11 h. 43	11 h. 44
sérum pur.....	11 h. 53	12 h. 5
Intervalle entre les injections	10 minutes	21 minutes
Réaction observée 24 h. après	rien	rien
48 h. après.....	rien	rien

G... Henriette, 9 ans, DR positive

	Cuisse droite	Cuisse gauche
Injection de 1/10 cc toxine.	11 h. 58	11 h. 58
» sérum dilué...	12 h. 28	12 h. 18
Intervalle entre les injections	30 minutes	20 minutes
Réaction observée.....		
24 h. après.....	légère rougeur	légère rougeur
48 h. après.....	rien	rien

L... Lucienne, 9 ans, DR positive.

	Cuisse gauche	Cuisse droite
Injection de 1/10 de toxine.	11 h. 59	11 h. 59
» sérum dilué...	12 h. 33	12 h. 38
Intervalle entre les injections	34 minutes	39 minutes
Réaction observée.....		
24 h. après.....	légère rougeur	légère rougeur
48 h. après.....	rien	rien

R... André, 7 ans, DR positive.

	Cuisse gauche	Cuisse droite
Injection de 1/10 de toxine.	12 h.	12 h.
» sérum dilué...	12 h. 45	12 h. 50
Intervalle entre les injections	45 minutes	50 minutes
Réaction observée.....		
24 h. après.....	macule rose	macule rouge
48 h. après.....	légère rougeur	tache échyмотique

T... Olga, 5 ans $\frac{1}{2}$, DR positive.

	Cuisse gauche	Cuisse droite
Injection de 1/10 de toxine.	12 h. 1	12 h. 1
» sérum dilué...	1 h. 2	1 h. 2
Intervalle entre les injections	61 minutes	71 minutes

Réaction observée.....		
24 h. après.....	rougeur et œdème 1 cm. de diamètre	rougeur et œdème 1 cm. de diamètre
48 h. après.....	forte réaction	forte réaction
	les 2 sont semblables à la réaction observée chez l'enfant pour la première DR.	

Nous voyons donc que si après un intervalle de 20 minutes nous injectons au point où nous avons placé de la toxine, du sérum en quantité plus que suffisante pour la neutraliser, nous la déplaçons. Il y a bien une légère rougeur, mais elle est peut-être davantage le résultat du traumatisme qu'a subi le derme, que la manifestation de l'action de la toxine. *Il semble que ce n'est, peut-être, qu'après 45 minutes, en tout cas sûrement après 61 minutes, que le sérum ne puisse plus déplacer la toxine injectée.*

Le temps de la fixation de la toxine antidiphtérique dans le derme étant connu, nous allons procéder à l'étude de la diffusion du sérum dans l'organisme.

Pour évaluer à l'aide de la diphtérino-réaction le temps de diffusion du sérum dans l'organisme, il est nécessaire de procéder à un certain nombre d'expériences réglées sur les principes suivants :

1°) Lorsque les inoculations de sérum et de toxine ont lieu simultanément, mais en 2 régions éloignées du corps, on constate 24 heures après au niveau de l'intra-dermo à la toxine une zone de réaction. C'est donc que le sérum a mis plus d'une heure pour diffuser dans l'organisme.

Il faudra arriver à trouver l'intervalle de temps maximum séparant l'injection de sérum qui sera faite la première, de l'injection de toxine, intervalle de temps tel que la toxine provoquera encore une réaction nette, et au-delà duquel il n'y aura plus de réaction.

Ce point approximatif marquera le moment auquel le sérum aura diffusé dans l'organisme.

Il suffira alors d'ajouter une heure, temps mis par la toxine pour se fixer, à ce laps de temps pour connaître le temps de la diffusion du sérum lorsqu'il est introduit dans l'organisme par la voie employée.

2°) Lorsque les inoculations de sérum et de toxine ont lieu simultanément on ne constate pas 24 h. après de réaction au niveau de l'intra-dermo à la toxine. C'est donc que le sérum a mis moins d'une heure pour diffuser dans l'organisme. Par conséquent, pour étudier la rapidité de la diffusion du sérum nous ferons une série d'expériences dans lesquelles l'injection de toxine précédera à intervalles variables celle du sérum. On notera le lendemain les manifestations observées au niveau des intra-dermo à la toxine. Il existera un laps de temps tel que si l'injection de sérum est faite à un intervalle plus éloigné de celle de la toxine il y aura toujours réaction, et que si l'intervalle entre les 2 inoculations est plus court la toxine ne provoquera jamais de réaction. Le temps de diffusion du sérum sera obtenu en retranchant d'une heure ce temps limite.

Il ne faudra pourtant pas prendre les résultats obtenus pour une valeur exacte mais seulement pour une valeur approchée. Il y a certainement des variations individuelles dans les temps que met la toxine pour se fixer définitivement dans le tissu. Nous ferons remarquer que le temps que nous avons déterminé pour la fixation de la toxine dans les tissus n'est valable que pour notre toxine employée à la dilution que nous avons utilisée 1/750.

Nous n'avons pas étudié la diffusion du sérum lorsqu'il est introduit dans les veines. Ce procédé est trop dangereux.

Les voies que nous avons utilisées sont les voies : intra-péritonéale, intra-musculaire et hypodermique.

Introduit dans l'organisme par l'une quelconque de ces voies le sérum gagne le sang par les vaisseaux lymphatiques. Cette circulation est certainement très variable d'un sujet à l'autre et peut-être à divers moments de la journée chez le même sujet. C'est encore une des causes des variations que l'on pourrait rencontrer dans ces études.

1°) *Etude du temps nécessaire au sérum antidiphthérique introduit sous le derme pour diffuser dans l'organisme.*

R... Geneviève, 3 ans, DR, puis 3 h. après reçoit 10 cc de sérum sous la peau. La réaction est positive et la pigmentation se produit normalement.

V... Jeanne, 9 mois DR, puis 4 h. après 40 cc de sérum sont injectés sous la peau. La DR est nettement positive.

D... Maurice, 6 ans $\frac{1}{2}$, DR, puis 4 h. après, 40 cc sont injectés sous la peau, la DR est nettement positive.

D... Gilles, 6 ans, DR, puis 4 h. après 40 cc sont injectés sous la peau, la DR est très positive.

C... Raymond, 18 mois, reçoit 10 cc de sérum sous la peau du ventre puis 10 minutes après la DR est pratiquée, elle est nettement positive.

M... Pierre, 10 ans $\frac{1}{2}$, DR positive, 48 h. après la toxine a provoqué une macule rose de 7 mm. de diamètre, reçoit 5 cc de sérum sous la peau, 15 minutes après la DR est pratiquée, elle provoque une réaction qui au bout de 48 h. est du même ordre que la 1^{re}.

D... Lucien, 10 ans, DR positive, reçoit 5 cc de sérum sous le derme; 25 minutes après, la DR est pratiquée, 48 h. après il y a encore une réaction nette mais moins forte que la 1^{re}.

H... Roger¹, 8 ans, DR très positive, reçoit 5 cc de sérum sous le derme, puis 35 minutes après la DR est pratiquée puis 24 et 48 h. après on ne note aucune réaction.

A... René, 3 ans, DR très positive, reçoit 5 cc de sérum sous la peau, puis 45 minutes après on pratique la DR, 24 h. après on note une légère rougeur qui a complètement disparu 48 h. plus tard.

C... Roger, 6 ans, DR très positive, reçoit 5 cc de sérum sous la peau, puis 50 minutes après la DR est pratiquée, on ne note aucune réaction le lendemain ni le surlendemain.

P... Yvonne, 5 ans $\frac{1}{2}$, DR très positive, reçoit 5 cc de sérum sous la peau, puis 1 h. 25 après la DR est pratiquée, il n'y a aucune réaction ni le lendemain ni le surlendemain.

Lorsque l'injection du sérum précède de 35 minutes celle de la toxine, celle-ci ne provoque pas de réaction ou qu'une très fugace. Si un intervalle plus court sépare les injections la réaction due à la toxine est très durable. *Nous en pouvons donc conclure que le temps de diffusion de sérum antidiphthérique introduit par voie sous-cutanée est d'environ 1 h. 35.*

2° Etude du temps nécessaire au sérum antidiphthérique introduit dans le muscle pour diffuser dans l'organisme.

F... Henri, 11 ans $\frac{1}{2}$, DR très négative, reçoit en injection intramusculaire 5 cc de sérum antidiphthérique, 5 minutes après la DR est pratiquée, le lendemain et le surlendemain on constate que la DR a donné lieu à une réaction semblable à la première.

L... André, 13 ans $\frac{1}{2}$ DR très positive.

Reçoit en injection intramusculaire, 5 cc de sérum, 20 minutes après on pratique la DR, 24 h. et 48 h. après on note à son niveau une réaction forte pourtant moindre que la première.

L... René, 10 ans, DR positive.

Reçoit en injection intramusculaire 5 cc de sérum antidiphthérique,

35 minutes après est pratiquée la DR, le lendemain on note à son niveau une très légère rougeur ayant disparu le surlendemain.

L'injection de sérum était pratiquée dans les muscles de la fesse.

Il résulte de ces expériences que lorsque l'injection intramusculaire de sérum précède de 35 minutes celle de la toxine, celle-ci ne présente plus qu'une réaction fugace. Si un intervalle plus court sépare les injections, la réaction est durable. *On peut donc en conclure que le temps que le sérum met à diffuser dans l'organisme lorsqu'il y est introduit par voie intra-musculaire est d'environ 1 heure 35.*

3°) *Etude du temps nécessaire au sérum antidiphthérique introduit dans le péritoine pour diffuser dans l'organisme.*

V... Paulette, DR très positive.

DR pratiquée à 11 h. 35, sérum injecté dans le péritoine à 12 h. 25 ; on note le lendemain au niveau de l'intradermo à la toxine non chauffée une réaction rouge avec un peu d'œdème. Le surlendemain, une zone rouge pâle.

V... Aimée, DR très positive.

On pratique la DR à 11 h. 40, le sérum est injecté dans le péritoine à 12 h. 20 ; 24 h. après on note au niveau de la DR une réaction rose rapelant celle qui succéda à la première épreuve, 48 h. après réaction notable.

S... Odette, DR très fortement positive.

Le DR est pratiqué à 12 h. 6, le sérum injecté dans le péritoine à 12 h. 36 ; 24 h. après on note au niveau de la DR une plaque rouge semblable à celle observée lors de la première épreuve. 48 h. après la réaction semble du même ordre que celle due à la DR précédente.

B... André, DR très positive.

La DR est pratiquée à 12 h. 7, le sérum injecté dans le péritoine à 12 h. 27. La DR, 24 h. après, n'a donné suite qu'à une très faible réaction.

La tache rose est disparue 48 h. après l'injection.

O... Bruna, DR très positive.

La DR est pratiquée à 12 h. 10, le sérum est injecté dans le péritoine à 12 h. 20 ; 24 heures après une réaction rose très faible succède à la DR, on note le surlendemain une très légère réaction encore.

J... Emile, 3 ans, DR très positive.

La DR et le sérum sont pratiqués au même instant, 24 h. après rien, 48 h. après rien au niveau de la DR.

M... René, 7 ans $\frac{1}{2}$, DR très positive.

Le sérum est injecté dans le péritoine, la DR pratiquée à 12 h. 12 une très légère réaction succède à la DR 24 h. après, cette réaction est encore manifeste le surlendemain de l'injection.

V... Alphonse, 4 ans, DR très positive.

Le sérum est injecté dans le péritoine à 12 h. 10, la toxine à 12 h. 33, 24 h. après on ne note rien au niveau de la toxine, 48 h. après même chose.

V... Robert, DR très positive.

Le sérum est injecté dans le péritoine à 10 h. 30, la DR est pratiquée à 11 h. 34, on ne note rien 24 et 48 h. après au niveau de la DR.

L... Pierre, DR positive.

Le sérum est injecté dans le péritoine à 10 h. 30, la toxine à 11 h. 40, on ne note rien 24 ou 48 h. plus tard au niveau de l'injection de toxine.

LA... Pierre, DR très positive.

Le sérum est injecté à 10 h. 30, la DR pratiquée à 11 h. 50, il n'y a rien au niveau de la toxine 24 ou 48 h. après.

T... Nuna, DR positive.

Le sérum est injecté dans le péritoine à 10 h. 30, la DR est pratiquée à 12 h., on ne note rien 24 ou 48 h. plus tard au niveau de l'injection de toxine.

J... Marcel, atteint de croup (bacilles moyens).

La DR est pratiquée à 10 h. 4 aux deux avant-bras, nouvelle DR pratiquée à 10 h. 24 au niveau du bras, à 10 h. 26 on fait une injection de 10 cc. de sérum dans le péritoine, 24 h. après aucune réaction ne s'est manifestée au niveau de la 1^{re} DR alors qu'à la seconde on note une zone rouge au niveau de l'injection de toxine non chauffée, 48 h. plus tard, on ne note toujours rien au niveau de la 1^{re} DR, alors que la 2^e a donné une réaction positive.

Nous sommes donc en droit de conclure que, 40 minutes après l'injection intra-péritonéale de sérum antidiphtérique, la substance antitoxique se trouve déjà diffusée dans tout l'organisme en quantité suffisante pour le protéger contre la toxine diphtérique.

Nous devons noter que dans deux observations la diffusion du sérum semble avoir été plus longue : O... Bruna 50 minutes, et M... Renée 1 h. 12. On peut penser qu'il y a là soit une variation individuelle, soit plutôt le fait d'une injection extra-péritonéale.

Nous croyons qu'il peut, en effet, arriver que le sérum ne soit pas déversé entre les 2 feuillets du péritoine, mais soit entre le premier feuillet et l'aponévrose sous-musculaire ou bien encore entre cette aponévrose et le muscle lui-même. Sous ces membranes, en effet, il n'y a pas de plan résistant et il est possible qu'elles fuient devant l'aiguille en la coiffant.

De l'ensemble de ces expériences il ressort qu'à part l'injection intra-veineuse que nous avons laissée de côté, car c'est un procédé thérapeutique extrêmement dangereux, c'est l'injection intra-péritonéale qui assure l'immunisation la plus rapide du sujet. Elle est d'une pratique facile et nous n'avons jamais noté le moindre accident.

Pour ce qui est de la voie intra-musculaire et de la voie sous-cutanée, il ne semble pas à première vue que l'on doive préférer l'une à l'autre puisque l'apparition du sérum dans les différents points de l'organisme se produit après une période semblable : une heure 35 environ. Pourtant il est possible qu'à cause des contractions des fibres musculaires la dose entière du sérum introduite dans le muscle

se diffuse plus rapidement tout entière que sous la peau, elle ne serait pas en somme une méthode rapide mais une méthode plus massive que l'injection hypodermique.

C'est la conclusions semble-t-il que l'on doit tirer en rapprochant de nos résultats ceux des auteurs qui se sont occupés avant nous la question.

Morgenroth et R. Lévy, en particulier, ont noté une plus rapide diffusion du sérum dans l'organisme lorsqu'il est injecté dans le muscle, que lorsqu'il est injecté sous la peau.

Nos expériences n'infirment pas les leurs.

Notre méthode nous permet de mettre en évidence dans les tissus une dose infime de substance antitoxique, alors que la leur ne peut déceler qu'un pouvoir antitoxique notable du sang.

On devrait donc considérer la voie intra-musculaire comme préférable dans certains cas à la voie sous-cutanée.

Du reste nos résultats concordent avec ceux que signale dans son traité de physiologie microbienne (page 187), M. Arthus. Il dit en effet : « On a constaté au moins dans ce cas (sérum anti-cobraïque) que l'injection intra-veineuse et l'injection intra-péritonéale sont équivalentes ou à peu près, de même que les injections sous-cutanées et intra-musculaires le sont entre elles. Les deux premières voies ont des effets de plus haute intensité et de plus courte durée, les 2^{es} ont des effets plus faibles et de plus longue durée ». Toujours d'après le même auteur le sang atteint son pouvoir antitoxique maximum en 48 h. lorsque le sérum est injecté sous la peau. Ce pouvoir se maintient à ce taux pendant 2 ou 3 jours, puis diminue ensuite.

III. ÉTUDE DE LA DURÉE DE L'IMMUNITÉ PASSIVE

Il est de notion courante que l'injection sérique confère à l'homme une immunité temporaire. Mais on sait que parmi les enfants qui ont reçu préventivement du sérum antidiphtérique quelques-uns ont contracté la diphtérie plus ou moins longtemps après.

Evidemment, le temps qui s'écoule entre le moment de l'inoculation sérique et le moment où se déclare la maladie, n'est peut-être pas l'exacte expression de la durée de l'immunisation passive, mais nous pourrions tenir compte de ce chiffre en sachant qu'il n'indique qu'une durée maxima de l'immunité passive ; en réalité ce sera la meilleure donnée que nous aurons de la durée de l'immunité préventive conférée par le sérum antidiphtérique.

Nous nous excusons de ne pas citer tous les faits signalés ; ils sont légion.

Kurth de Brême signale un cas survenant 38 jours après l'injection sérique.

Heubner a vu dans son service, entre 1895 et 1896, 4 diphtéries succéder à une injection préventive de sérum. Les 20^e, 21^e, 30^e et 41^e jours.

Johanessen et Asser ont vu trois cas de diphtérie se produire les 15^e, 22^e et 42^e jours après l'immunisation préventive.

Hugo Krauss signale 2 diphtéries s'étant manifestées 26 et 41 jours après l'immunisation préventive.

Morillon a rencontré 2 cas de diphtérie les 22^e et 23^e jours qui ont suivi l'injection de sérum antidiphtérique.

Petit, dans sa thèse, rapporte un cas de diphtérie s'étant produit 30 jours après l'injection préventive.

Mathey, dans sa thèse, rapporte qu'il a vu survenir 2 cas de diphtérie après les 21^e et 75^e jours qui ont suivi l'injection de sérum et 10 cas à un moment où se manifeste encore d'ordinaire l'immunité passive.

Goskewitch et Polievktow, rapportent que 5 enfants contractèrent la diphtérie la 2^e et la 3^e semaine et 2 au début du 2^e mois qui suivit l'inoculation préventive.

Coues signale un cas 3 semaines après l'immunisation.

Bordone, Uffreduzzi, 2 cas les 49^e jour et 51^e jour.

Peck a vu 5 enfants contracter leur diphtérie 4 semaines après l'immunisation.

Adam signale qu'il a observé la diphtérie chez 10 enfants ayant eu au moins 30 jours auparavant, du sérum antidiphtérique.

Kornel Preisik rapporte l'histoire d'un enfant qui fit une récidiye de diphtérie, 30 jours après sa dernière injection de sérum.

Aubinière, dans sa thèse, signale un cas de récidiye de diphtérie s'étant produit 20 jours après la dernière injection de sérum.

M. Netter, signale également un cas de diphtérie se produisant chez un rougeoleux 21 jours après son injection de sérum préventive.

M. L. Martin a constaté une récidiye de diphtérie survenue 30 jours après la dernière injection de sérum.

MM. Weill-Hallé et Lemaire rapportent le cas d'une fillette qui contracta la diphtérie 24 jours après une injection préventive.

Enfin, nous avons relevé pendant les années 1914, 1915, 1919 et 1921, 12 cas de diphtérie survenant chez des scarlatineux à l'hôpital Trousseau, 13, 18, 19, 22, 30, 31, 33, 34, 37, 53 jours après l'injection préventive de sérum antidiphtérique.

Rassemblons toutes ces données pour les comparer :

75, 53, 51, 49, 42, 41, 41, 38, 37, 37, 34, 33, 31, 19 fois
30, 4 fois 28, 26, 24, 23, 3 fois 22, 9 fois 21, 2 fois 20, 19,
2 fois 18, 15, 13.

Telles sont les valeurs du temps en jours qui s'est écoulé entre l'injection préventive et le moment où la diphtérie s'est déclarée dans les cas que nous avons signalés.

Pour bien juger d'une série d'expériences biologiques avant de faire une moyenne, il est bon de ne pas retenir les premiers ni les derniers résultats qui représentent souvent les faits de variations individuelles anormales ou dues à des causes inconnues. La durée moyenne de l'immunité passive que confère l'injection du sérum antidiphtérique sous le

derme est normalement comprise entre 32 jours et 23 jours.

Ces données cliniques sont confirmées par les résultats expérimentaux obtenus par MM. Lemaire et Weill-Hallé, Moody, Lesné et Blamoutier et par nous-même.

La question de la durée de l'immunité sérique a d'abord été bien étudiée chez l'animal par les premiers auteurs qui s'occupèrent de la sérothérapie en particulier par Lœffler. Citons également parmi les nombreuses études qui y ont été consacrées, celles de M. Lemaire, puis de MM. Lemaire et Weill-Hallé.

Ces auteurs reprirent l'étude des conditions de la persistance de l'immunité passive chez le lapin et chez l'homme, en mettant en évidence dans leur sang la présence d'albumines de cheval par la méthode des précipitines.

Ils établirent que la condition de la persistance de l'immunité passive était la présence d'albumines de cheval dans le sang du sujet étudié.

Ils précisèrent la durée de l'immunité passive chez le lapin et chez l'homme.

De leurs expériences sur le lapin ils conclurent :

1° Que la durée de l'immunité passive qui suit l'injection première de sérum introduite sous le derme, est comprise entre 9 et 13 jours, qu'elle est indépendante de la dose de sérum injectée.

2° Que l'injection seconde donne une immunité de 4 à 6 jours, donc notablement plus courte que l'injection première.

3° Que les injections 3°, 4°... 8° confèrent une immunité passive, dont la durée est du même ordre, que celle de l'injection seconde sinon plus longue.

Ces auteurs ont aussi étudié les différences qui pourraient résulter, dans la durée de l'immunité passive, suivant la voie d'introduction du sérum. Ils ont vu qu'en injection intra-veineuse la durée était très variable, comprise entre 6 et 13 jours, et que son apparition était plus précoce.

Chez l'homme ils n'ont étudié que la durée de l'immunisation due à l'injection première du sérum faite sous le derme. Ils ont obtenu une moyenne de 27 jours, avec un minimum de 10 jours et un maximum de 51 jours. Ils ont noté la présence du sérum antidiphthérique à l'état de trace, dans le sang de l'enfant, 2 heures après l'injection cutanée.

Ils se sont attachés à établir un lien entre la durée de l'immunité passive et l'existence ou non d'accidents sériques.

M. Lemaire a montré, que certains accidents sériques sont liés à la présence de précipitines dans le sang du sujet, sans pourtant en tirer une relation de cause à effet.

Ils arrivent du reste à cette conclusion :

1° Sur 10 observations ne comprenant que des malades ayant présenté dans leur sang des précipitines, qui ont donc eu des accidents sériques, la disparition du sérum antidiphthérique dans le sang du sujet immunisé se produisit entre le 10° et le 30° jour après l'injection sous-cutanée du sérum.

2° Sur 11 observations ne comprenant que des enfants ayant eu des accidents sériques sans avoir eu des précipitines dans leur sang, la disparition du sérum se produisit entre le 12° et 28° jour.

3° Sur 17 observations d'enfants qui n'ont pas eu d'accidents sériques et qui n'ont pas eu de précipitine dans leur

sang, le sérum antidiphtérique a disparu du 18^e au 51 jour après l'injection de sérum antidiphtérique, en moyenne 32 jours.

Moody a repris l'étude de la durée de l'immunité passive antidiphtérique chez l'homme à l'aide de la diphtérino-réaction. Il a pu constater sur 316 enfants que dans 24 % des cas la durée de l'immunité première est au plus de 4 semaines. L'immunité conférée par une injection seconde ne persiste guère plus, dit-il, de 8 ou 10 jours.

MM. Lesné et Blamoutier ont étudié à l'aide de la diphtérino-réaction la durée de l'immunité sérique déterminée par une injection première et par une injection seconde. Ils ont constaté qu'après une injection première l'immunité passive dure environ 20 à 25 jours lorsqu'il n'y a pas d'accidents sériques. Lorsqu'il s'est manifesté des accidents sa durée semble comprise entre 17 et 20 jours. L'injection seconde ne confère qu'une immunité durant au plus 10 jours.

Il était intéressant de poursuivre cette étude de l'immunité passive chez l'enfant et de nous rendre compte si les maladies, comme la scarlatine, la rougeole et la diphtérie ne pourraient pas être la cause de durées anormales de l'immunité. Enfin, de voir si les immunisations 3^e et 4^e conférées à l'homme par les injections 3^e et 4^e de sérum antidiphtérique avaient la même durée que celles dues aux injections secondes comme le faisaient penser les travaux de M. Lemaire sur le lapin.

Pour connaître avec exactitude la durée de l'immunité passive, il suffira de pratiquer à intervalles rapprochés la diphtérino-réaction chez un individu en état d'immunité

sérique, puis dans la suite lorsqu'il sera devenu réceptif, nous lui injecterons une nouvelle dose de sérum préventif suivant la méthode décrite par M. Besredka, ce qui nous a permis toujours d'éviter les accidents anaphylactiques sérieux que pourraient provoquer des injections multiples de sérum faites à intervalles éloignés. Nous pourrions ainsi étudier la durée de l'immunité 1^{re}, 2^e, 3^e et 4^e.

Nous allons donc envisager ainsi successivement les 3 points suivants :

1^o *Durée de l'immunité passive conférée par les doses de sérum antitoxique couramment employées.*

- a) *En premières injections.*
- b) *En injections seconde, troisième et quatrième.*
- c) *Persistance de la durée de l'allergie sérique.*

2^o *Durée de l'immunité passive conférée par des doses très faibles de sérum, subminima pour ainsi dire.*

1 :) *Durée de l'immunité passive conférée par des doses de sérum antitoxique couramment employées.*

Dans une première série d'enfants nous avons étudié la durée de l'immunité passive conférée par le sérum antidiph-térique en injection sous-cutanée à doses usuelles (au moins 10 cc).

N^o 4) F... Pierre, 15 mois, rougeole 22 octobre, DR fortement positive. 23 octobre reçoit 10 cc de sérum. 12 novembre, DR négative. La durée de l'immunité était de plus de 20 jours.

N^o 5) H... Yvonne, 7 ans, angine, 19 octobre DR positive, 20 octobre, reçoit 20 cc de sérum antidiph-térique, 15 novembre DR négative.

La durée de l'immunité passive était donc de plus de 26 jours.

N° 6) P... David, 7 ans, scarlatine, 23 novembre 1921, DR positive, 24 novembre reçoit 10 cc de sérum, 10 novembre, DR négative, 21 décembre 1921, DR négative, 5 janvier 1922 DR négative.

La durée de l'immunité passive était donc de plus de 42 jours.

N° 7) P... Yvonne, 5 ans $\frac{1}{2}$, scarlatine, 13 décembre 1921, DR positive, 15 décembre reçoit 5 cc de sérum antidiphtérique, 5 janvier 1922 DR négative.

La durée de l'immunité passive était donc de plus de 21 jours.

N° 8) B... Simone, 7 ans $\frac{1}{2}$, scarlatine. 10 décembre 1921 DR positive, 13 décembre reçoit 10 cc de sérum, 5 janvier 1922 DR négative.

La durée de l'immunité passive était donc de plus de 23 jours.

N° 9) Ch... Roger, 6 ans, scarlatine. 13 décembre 1921 DR positive, 15 décembre reçoit 5 cc de sérum, 25 décembre éruption sérique, 5 janvier 1922 DR positive.

La durée de l'immunité sérique a donc été de plus de 21 jours.

N° 10) C... Louise, 9 ans, scarlatine. 30 novembre DR positive, 1^{er} décembre 1921 reçoit 10 cc de sérum antidiphtérique, 13 décembre DR négative, 21 décembre DR négative, 5 janvier 1922 DR positive.

La durée de l'immunité était donc comprise entre 21 et 36 jours.

N° 11) T... Andréa, 9 ans $\frac{1}{2}$, scarlatine et diphtérie. 18 novembre DR positive, 18 novembre reçoit 10 cc de sérum, 10 décembre DR négative, 21 décembre DR négative, 5 janvier 1922 DR positive. L'immunisation a donc duré entre 33 et 48 jours.

N° 12) T... Ferdinand, 9 ans, scarlatine et diphtérie. 14 septembre reçoit 10 cc de sérum, le 20 septembre reçoit 20 cc. de sérum, le 11 octobre DR négative, 20 octobre DR positive.

La durée de l'immunité est donc comprise entre 21 et 30 jours.

N° 13) C... Marie, 8 ans $\frac{1}{2}$, scarlatine, 4 octobre 1921 DR négative, 5 octobre reçoit 10 cc de sérum. Les 25 octobre, 2 novembre, 18 novembre, la DR est négative, 27 novembre DR positive. Peut-on en conclure que l'immunité a duré entre 44 et 52 jours ?

N° 14) P... Joseph, 5 ans $\frac{1}{2}$, diphtérie puis scarlatine. 24 novembre 1921, 20 cc de sérum antidiphtérique, 9 décembre 40 cc, 10 décembre la scarlatine se déclare, 12 décembre DR négative, 21 décembre DR négative, 5 janvier 1922 DR positive. L'immunité sérique a donc duré entre 12 et 27 jours.

N° 15) P... Maurice, 6 ans, scarlatine, 26 août, reçoit 10 cc de sérum, 4 octobre DR positive.

La durée de l'immunité est au plus de 39 jours.

N° 16) Ch... Albert, 5 ans, scarlatine et diphtérie, 20 septembre 1921, reçoit 10 cc de sérum, 23 septembre reçoit 40 cc, 20 octobre DR positive. Son immunité a donc duré au plus 27 jours.

N° 7) S... Charles, 12 ans, scarlatine et diphtérie, 24 octobre 1921 DR très positive, 25 octobre reçoit 10 cc de sérum, le 4 novembre fait une éruption sérique; les 12 et 18 novembre la DR est négative, le 27 novembre la DR est positive.

La durée de son immunité a donc été comprise entre 24 et 33 jours.

N° 18) N.... René, 9 ans, scarlatine. 5 novembre DR négative, 6 novembre reçoit 10 cc de sérum, 12 novembre éruption sérique forte, 25 novembre DR positive. Son immunité a donc duré au plus 19 jours.

N° 19) G... Marie-Louise, 13 ans $\frac{1}{2}$, scarlatine, 4 octobre DR positive, 6 octobre reçoit 10 cc de sérum, les 25 octobre et 2 novembre DR négative, le 8 novembre DR positive. L'immunité passive a donc eu une durée comprise entre 27 et 33 jours.

N° 20) O... Samuel, 13 ans, angine diphtérique, 14 septembre, reçoit 40 cc de sérum. Les 2 octobre, 11 octobre, 19 octobre DR négative, 29 octobre DR positive. Un ensemencement fait le 30 octobre montre que cet enfant n'a plus de bacille dans la gorge. Le 31 octobre reçoit 10 cc de sérum, 14 novembre DR négative, 19 novembre DR positive. L'immunisation 1^{re} a donc eu une durée comprise entre 35 et 45 jours. L'immunité seconde entre 14 et 19 jours.

N° 21) L... Lucienne, 6 ans $\frac{1}{2}$, scarlatine et diphtérie, 14 septembre reçoit 10 cc de sérum, du 4 octobre au 11 octobre DR négative, 20 octobre DR positive, 22 octobre reçoit 10 cc de sérum, 2 novembre DR négative, 8 novembre DR positive. L'immunité première a donc eu une durée comprise entre 26 et 35 jours, l'immunité seconde entre 11 et 17 jours.

N° 22) L... Madeleine, 9 ans, scarlatine, diphtérie, 10 octobre DR positive, 11 octobre reçoit 10 cc de sérum, 12 octobre 40 cc de sérum, 21 octobre éruption sérique, 2 novembre, 8 et 27 novembre DR négative, 4 décembre DR positive, 7 décembre reçoit 10 cc de sérum, 8 décembre 1921, éruption locale, 21 décembre 1921 DR négative, 5 janvier 1922 DR positive. L'immunité première a donc eu une durée comprise entre 37 et 44 jours. L'immunité seconde entre 14 et 29 jours.

N° 23) H... Suzanne, 13 ans, scarlatine, 8 novembre 1921 DR très positive, 10 novembre reçoit 10 cc de sérum, 27 novembre DR positive, 29 novembre 10 cc de sérum, 3 décembre urticaire sérique, 10 décembre DR positive, 15 décembre 10 cc de sérum, 21 décembre DR positive. L'immunité première a donc eu une durée de moins de 17 jours, l'immunité seconde de moins de 11 jours et l'immunité 3^e de moins de 6 jours.

N° 24) P... Gabrielle, 8 ans $\frac{1}{2}$, scarlatine, 7 septembre 1921. Reçoit 10 cc de sérum, 4 et 11 octobre DR négative, 20 octobre DR positive, 22 octobre reçoit 10 cc de sérum, 2 novembre DR positive, 6 novembre reçoit 6 cc de sérum, 13 novembre DR positive. La durée de l'immunité sérique première est comprise entre 34 et 43 jours. L'immunité seconde a duré moins de 11 jours, l'immunité 3^e moins de 7 jours.

N° 25) A... Jacques, 6 ans, scarlatine puis diphtérie. 27 octobre 1921 DR très positive, 28 octobre 10 cc de sérum, 18 novembre DR négative, 22 novembre DR positive, 29 novembre 10 cc de sérum, 10 et 16 décembre DR négative, 21 décembre DR positive, 23 décembre reçoit 10 cc de sérum, 5 janvier 1922 DR positive, 6 janvier reçoit 10 cc de sérum, 14 janvier éruption sérique, 27 janvier diphtérie.

L'immunité première a donc eu une durée comprise entre 20 et 24 jours, l'immunité seconde entre 17 et 22 jours, l'immunité 3^e de moins de 13 jours. Nous pouvons admettre que l'immunité 4^e a eu une durée de 21 jours, puisque cet enfant était porteur de germes depuis le 5 janvier et a contracté la diphtérie 21 jours après sa dernière injection de sérum faite le 6 janvier.

N° 26) B... Pierre, 7 ans, scarlatine, diphtérie, 29 août 1921, et 30 août reçoit 10 cc de sérum, les 3 et 8 septembre 40 cc de sérum, 10 septembre éruption sérique, 1^{er} et 11 octobre DR négative, 20 octobre DR positive, 22 octobre reçoit 10 cc de sérum, 2 novembre DR positive, 4 novembre reçoit 10 cc de sérum, 5 et 6 novembre. réaction sérique avec fièvre, 12 novembre DR positive, 16 novembre reçoit 10 cc de sérum, 18 novembre légère réaction sérique, 22 novembre DR négative, 27 novembre DR positive. L'immunité première, a donc, durée comprise entre 33 et 42 jours, après la dernière injection de sérum, l'immunité seconde moins de 11 jours, l'immunité 3^e moins de 8 jours et l'immunité 4^e eut une durée comprise entre 6 et 11 jours.

N° 27) C... André, 4 ans, rougeole et diphtérie, 26 septembre 1921, DR positive, 28 septembre reçoit 40 cc de sérum. 21 octobre DR positive, 22 octobre reçoit 10 cc de sérum. Les 2 et 8 novembre DR négative, 14 novembre DR positive, 18 novembre reçoit 10 cc de sérum, 27 novembre

DR positive, 29 novembre reçoit 10 cc de sérum, 4 décembre DR négative, 13 décembre DR positive.

Ces exemples nous montrent donc que les sujets ayant reçu une première injection de sérum antidiphthérique, réagissent d'une façon différente à la suite d'une injection ultérieure du même sérum. Il y a donc là suivant la propre expression de Von Pirquet, un état allergique.

Il y avait intérêt de savoir combien de temps cet état était susceptible de persister. Nous n'avons pu faire cette étude que sur les 3 cas suivants :

N° 28) F... Raymonde, 7 ans $\frac{1}{2}$, scarlatine 1^{er} juillet 1921, reçoit 10 cc de sérum, 11 octobre 1921 DR positive, 12 octobre reçoit 10 cc de sérum, les 26 octobre et 8 novembre DR négative, 14 novembre DR positive, 16 novembre reçoit 10 cc de sérum. Les 22 et 27 novembre DR négative, 4 décembre DR positive, 104 jours séparent les 2 premières injections de sérum, l'immunité conférée par l'injection 2^e a une durée comprise entre 27 et 33 jours ; celle qui fut conférée par l'injection 3^e une durée comprise entre 11 et 17 jours.

N° 29) A... Simone, 13 ans, scarlatine, 21 août 1921, reçoit 10 cc de sérum, 4 octobre DR positive, 6 décembre 1921 DR positive, 8 décembre reçoit 10 cc de sérum. Le 21 décembre DR positive. La première injection de sérum avait conféré à cet enfant une immunité de moins de 44 jours. La deuxième injection distante de 109 jours de la première a conféré une immunité dont la durée fut de moins de 13 jours.

N° 30) L... Henriette, 13 ans, scarlatine, 29 août 1921, reçoit 10 cc de sérum, 4 octobre DR positive, 6 décembre DR positive, 8 décembre reçoit 10 cc de sérum, 21 décembre DR négative, 5 janvier 1922 DR positive. La première injection de sérum avait conféré une immunité de moins de 36 jours, la deuxième distante de la première de 101 jours, a conféré une immunité dont la durée fut comprise entre 13 et 28 jours.

Dans les 3 cas ci-dessus nous avons étudié des enfants qui avaient été sensibilisés longtemps auparavant, 104 jours environ, avec du sérum antidiphthérique. Ces enfants se sont comportés différemment pour la nouvelle inoculation. Il

faut signaler d'abord qu'ils n'eurent pas d'accidents sériques.

L'un d'eux n'a eu qu'une immunité de 13 jours, dans ce cas l'état allergique vis-à-vis du sérum persiste donc encore. Un autre semble au contraire redevenir normal, son immunité a eu une durée comprise entre 13 et 28 jours, ce qui est plus que la durée d'une immunité seconde. Enfin, le 3^e enfant semble redevenu entièrement normal. La durée de son immunité lors de sa 2^e injection fut comprise entre 27 et 33 jours, celle qui succéda à une injection 3^e fut comprise entre 11 et 18 jours. Nous voyons qu'elles sont comparables aux immunités première, seconde et non aux immunités seconde et troisième,

Nous en pouvons donc conclure que l'état allergique dans lequel l'enfant entre à la suite d'une injection de sérum peut se prolonger pendant plus de 3 mois. Pourtant une fois sur trois il avait complètement disparu.

2° Durée de l'immunité passive conférée par des doses subminima de sérum antitoxique.

Les auteurs qui ont étudié la durée de l'immunité passive n'ont envisagé que l'immunité conférée par les doses courantes de sérum antitoxique. Il nous a paru intéressant de rechercher dans une 2^e série d'observations si l'on obtenait des résultats analogues avec des doses très faibles, subminima, de sérum antidiphthérique.

N° 1) N... Jeanne, 18 mois, 7 k. 800, rougeole, 5 décembre 1921, DR fortement positive, 7 décembre reçoit 0,cc 134 de sérum, 8 décembre, DR négative, 15 décembre, DR négative, 21 décembre, DR positive. L'immunité a donc eu une durée comprise entre 8 et 14 jours.

N° 2) G... *Henri*, 2 ans, 9 k. 900, rougeole. 5 décembre, DR positive, 7 décembre reçoit 0 cc 146 de sérum, 8 décembre DR négative, 15 décembre DR négative, 21 décembre DR positive. La durée de l'immunité est donc comprise entre 8 et 14 jours.

N° 3) M... *Gilberte*, 3 ans $\frac{1}{2}$, 13 k. 500, rougeole. 27 novembre, DR très positive. 29 novembre reçoit 0 cc 2 de sérum antidiphtérique, 6 décembre DR négative, 13 décembre DR positive, 15 décembre reçoit 0 cc 2 de sérum, 18 décembre DR négative, 21 décembre DR positive. La durée de l'immunisation première était donc comprise entre 11 et 15 jours, celle de l'immunité seconde entre 3 et 6 jours.

Le tableau suivant va mettre en évidence les résultats de ces observations.

DOSES DE SÉRUM injectées les 1 ^{re} fois	Injection 1 ^{re}		Injection 2 ^{de}		Injection 3 ^{de}		Injection 4 ^{de}		INTERVALLE DE TEMPS qui s'est écoulé entre la 1 ^{re} injection et la 2 ^{de} injection tardive	Durée de l'injection 2 ^{de} tardive		Durée de l'injection 3 ^{de} après une 2 ^{de} tardive		NUMÉRO de l'observa- tion de l'enfant
	plus	moins	plus	moins	plus	moins	plus	moins		plus	moins	plus	moins	
0 cc 154	8	14												1
0 cc 146	8	14												2
0 cc 2	11	15	3	6										3
40 cc	20													4
20 cc	26													5
40 cc	42													6
5 cc	21													7
40 cc	23													8
5 cc		21												9
10 cc	21	36												10
10 cc	33	48												11
30 cc	21	30												12
10 cc	44	52												13
60 cc	12	27												14
10 cc		39												15
50 cc		27												16
10 cc	24	33												17
10 cc	19													18
10 cc	27	33												19
40 cc	35	45	14	19										20
40 cc	26	35	11	17										21
40 cc	37	44	14	29										22
10 cc	17			11										23
10 cc	31	43		11										24
10 cc	20	24	17	22										25
100 cc	33	42	14	14										26
40 cc		23	17	23										27
10 cc	44								104 jours	27	33	11	18	28
10 cc		36							109 jours	43	48			29
10 cc									101 jours		28			30

Nous savons que l'injection de l'albumine étrangère à un sujet, même à très faible dose, crée un état allergique. Nous voyons que les doses si faibles injectées dans la 2^e expérience ont suffi à provoquer cet état.

Nous pouvons conclure de l'ensemble de ces recherches :

1^o *Inoculé à dose normale ou à très haute dose en une ou plusieurs fois à peu d'intervalle le sérum en injection première confère une immunité dont la durée est sensiblement la même et est comprise en général entre 23 et 33 jours, à partir de la dernière inoculation sérique.*

2^o *Il y a de très grosses différences individuelles indépendamment de toutes causes connues sur la durée de l'immunité sérique, 2 enfants en bon état général atteints tous deux d'une scarlatine bénigne ont reçu 10 cc de sérum sous le derme et néanmoins la durée de l'immunité chez l'un d'eux fut de moins de 17 jours et chez l'autre fut comprise entre 44 et 52 jours.*

3^o *Si les accidents sériques ne concordent pas toujours avec une durée moindre de l'immunité passive, il semble bien qu'il en soit parfois ainsi.*

La durée la plus courte des immunités secondes concorde avec une réaction sérique chez le sujet. Les durées les plus courtes des immunités premières concordent également avec des réactions sériques. Il faut remarquer pourtant que l'enfant ayant présenté l'immunité la plus courte de toutes après l'injection première, n'avait pas eu de tels accidents.

4^o *Nous voyons l'immunité seconde être toujours plus*

courte que l'immunité première, sa durée est comprise en moyenne entre 14 et 17 jours.

L'immunité 3^e persiste moins longtemps encore, moins de 9 jours, contrairement à ce qui se passe chez le lapin chez lequel elle est au moins égale à l'immunité seconde.

Cela tient sans doute à ce que l'homme lutte beaucoup moins rapidement que cet animal contre les albumines de cheval, qui sont beaucoup moins toxiques pour lui que pour le lapin.

L'immunité 4^e a une durée plus grande que celle due à l'injection 3^e, presque du même ordre que celle de l'immunité seconde : 15 jours environ.

L'intéressante observation de M. Marfan où il montre chez une enfant ayant reçu 24 injections de sérum antidiphthérique successives, la formation d'un véritable état de tolérance aux albumines de cheval, reçoit ici confirmation. Nous avons également remarqué que les injections 4^e étaient beaucoup mieux supportées que les 3^e.

Le fait que l'immunité passive due aux injections sériques diminue dans sa durée pour les injections 2^e, puis 3^e, pour croître à la 4^e le confirme encore. C'est comme si dès ce moment se manifestait l'accoutumance de l'organisme humain pour les albumines de cheval. Leur élimination se ferait moins rapidement.

5^e L'état allergique dans lequel l'enfant entre à la suite d'une injection de sérum peut se prolonger pendant plus de 3 mois. Néanmoins, vers le 100^e jour, nous l'avons vu avoir complètement disparu une fois dans les 3 cas que nous avons étudiés.

6° A dose faible, subminima, le sérum ne confère qu'une immunité passagère à peine égale à la moitié de la durée normale, 11 jours environ pour l'injection première.

7° Cette dose est suffisante pour provoquer chez l'enfant un état allergique vis-à-vis du sérum, en injection seconde à cette dose le sérum ne lui confère plus qu'une immunité d'une durée très faible, 4 à 5 jours.

8° Il ne semble pas que la rougeole, la diphtérie, la scarlatine influent sur la durée de l'immunité passive conférée par le sérum antidiphtérique injecté dans l'organisme.

9° Les conclusions apportées plus haut ne valent que pour les injections sous-cutanées de sérum. Il ne nous a été permis de revoir que 2 malades ayant reçu du sérum en inoculation intra-musculaire.

L... René, 12 ans, 20 décembre DR positive, 21 reçoit 5 cc de sérum dans les muscles fessiers, 28 janvier 1922, DR négative, 3 février DR négative. Son immunité a donc duré plus de 44 jours.

L... André, 13 ans $\frac{1}{2}$, 20 décembre DR positive, 21 décembre reçoit 5 cc de sérum dans les muscles fessiers, 16 février DR positive. Son immunité a duré moins de 57 jours.

Nous ne pouvons rien en conclure, sinon que parfois l'immunité qui succède à une injection intra-musculaire de sérum peut être de plus de 44 jours, c'est-à-dire égale aux plus longues durées constatées dans les immunités qui suivent les injections hypodermiques.

QUATRIÈME PARTIE

ETUDE DE L'IMMUNITÉ ACTIVE A L'AIDE DE LA DIPHTERINO-RÉACTION

L'immunité active peut être consécutive à une vaccination antidiphtérique ou à une atteinte diphtérique antérieure.

1^o IMMUNITÉ ACTIVE CONSÉCUTIVE A LA VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE.

La première statistique de Park, Zingher et Sérot ne fut pas très favorable à la vaccination antidiphtérique. Sur 90 malades vaccinés, 22 % seulement présentaient 3 semaines plus tard une augmentation nette du pouvoir antitoxique de leur sérum sanguin. Parmi les autres sujets, 17 contractèrent la diphtérie 12 jours après la vaccination.

M. Nathan a suivi 16 enfants à DR positive avant la vaccination, 30 jours après les inoculations vaccinales, la DR était devenue négative chez 5 d'entre eux, et avait gardé son sens 1 an $\frac{1}{2}$ après. Chez 6 autres la DR n'est devenue négative que 18 mois après la vaccination. Enfin les 5 autres sont restés réceptifs.

D'après Zingher, la durée de l'immunité acquise par vaccination serait de même ordre que celle que présentent les

personnes immunisées par une atteinte diphtérique puisque 2 % seulement des vaccinés ne perdraient leur immunité que 2 ans $\frac{1}{2}$ après la vaccination.

Park relate que dans un établissement de jeunes enfants où des épidémies diphtériques provoquaient des morts chaque année, il a pratiqué la vaccination chez tous les sujets à DR positive. Depuis 8 ans il n'y a plus eu de cas de diphtérie dans cet établissement. Cela démontrerait l'avantage de la vaccination sur les injections préventives de sérum.

Zingher, en 1921, rapporte que sur 5.200 écoliers soumis à l'épreuve de la diphtérino-réaction, on a vacciné tous ceux reconnus réceptifs. Il a eu soin de ne rechercher l'état d'immunisation obtenu que 6 mois après les inoculations vaccinales.

Chez 160 enfants sur lesquels on pratiqua la DR 5 mois après la vaccination, 87 % étaient devenus réfractaires. Tous les résultats n'étaient pas encore connus au moment de la publication de l'article, la fin de la vaccination ne s'était produite que 2 mois auparavant. Mais il ressort déjà des recherches effectuées que 21 à 50 % des enfants vaccinés seraient en état d'immunité.

Le même auteur fait remarquer que les enfants de moins de 6 mois ne s'immunisent pas activement, d'où l'inutilité de les vacciner.

Dans un excellent article qu'ont publié E. Gorter et Ten Bokkel Huinink dans les *Archives de médecine des enfants*, ces auteurs signalent que l'immunisation ne commence à se manifester qu'après la 3^e semaine qui suit la vaccination; qu'elle disparaît environ 1 an $\frac{1}{2}$ à 2 ans plus tard. Ils mettent en évidence aussi qu'à la suite de la disparition de

l'immunisation active le sujet reste dans un certain état allergique vis-à-vis de la toxine diphtérique, état qui se manifeste par ce fait que lorsqu'on injecte à nouveau à l'individu de la toxine diphtérique point n'est besoin d'une longue série d'injections ni qu'une longue période s'écoule avant qu'il redevienne réfractaire. Très rapidement, en 2 ou 3 jours, un pouvoir antitoxique manifeste peut être mis en évidence à nouveau dans son sang.

2° IMMUNITÉ ACTIVE CONSÉCUTIVE A UNE ATTEINTE DIPHTÉRIQUE ANTÉRIEURE.

La diphtérino-réaction qui a permis de se rendre si bien compte de l'évolution de l'immunisation active succédant à la vaccination doit permettre une étude assez facile de l'immunisation active qui succède à une atteinte diphtérique.

MM. J. Renault et PP. Lévy rapportent qu'ils ont pu constater l'absence d'immunité à l'aide de la diphtérino-réaction chez 10 enfants ayant eu la diphtérie.

Rappelant que dans les angines diphtériques frustes l'immunité s'établit plus facilement que chez les sujets qui ont présenté des signes de diphtérie patente, les auteurs pensent que cela tient à ce que les premiers n'ont pas été soumis à la sérothérapie alors que les autres ont reçu du sérum en grande quantité.

Zingher laissa évoluer chez 4 sujets des diphtéries bénignes sans leur faire de sérothérapie, pratiqua chez eux à intervalles la diphtérino-réaction. Il constata que 2 à 3 semaines encore après, la chute des fausses membranes la DR était positive.

Le même auteur a suivi pendant très longtemps des en-

fants qui avaient eu la diphtérie et avaient été traités à l'aide du sérum. Il a vu la DR demeurer positive pendant 3 ou 4 mois, puis devenir négative vers le 8^e, 9^e, et 10^e mois.

Nous avons été amené également à observer et à suivre des diphtériques ; quatre éventualités se sont présentées.

a) Dans un premier lot de 4 enfants, nous n'avons pas vu l'état réceptif se manifester après l'angine, l'immunisation active a fait suite à l'immunisation passive sans interruption et pourtant ils avaient reçu de très fortes doses de sérum.

B... Fernand, 26 mois, rougeole puis diphtérie oculaire, est resté depuis lors, un porteur de bacilles, a reçu 310 cc de sérum antidiphtérique en 11 injections entre le 11 juin et le 18 juillet, nous notions chez lui une DR négative les 1^{er} et 22 octobre.

L... Auguste, 12 ans, scarlatine et angine diphtérique. A reçu le 2 novembre 40 cc de sérum antidiphtérique, les 27 novembre, 4, 10, 21 décembre 1921 et le 5 janvier 1922 il avait une DR négative.

M... Emilienne, 7 ans, scarlatine et diphtérie, a reçu le 8 octobre 10 cc de sérum et les 14 et 19 octobre 40 cc de sérum, les 12 novembre, 18 et 27 novembre, les 4, 10 et 21 décembre avait une diphtérino-réaction négative.

A.. Jacques, 6 ans, scarlatine puis diphtérie. Cet enfant en état d'allergie sérique, à la suite d'injections antérieures, avait le 21 décembre 1921, une DR positive ; il reçut le 23 décembre 10 cc de sérum. Il présentait, le 4 janvier, du coryza muco-purulent, un ensemencement fut pratiqué, le 5 janvier 1922, il ne présentait aucune angine, mais un peu d'engorgement ganglionnaire cervical. Nous faisons une diphtérino-réaction, le 6 janvier la réaction était manifestement positive, l'ensemencement nous apprenait que l'enfant recélait dans son nez des bacilles diphtériques longs et moyens. Il recevait 10 cc de sérum. Grâce à cette mesure, la diphtérie n'évolua pas, mais le malade ne devait pas avoir une immunité passive consécutive de bien longue durée, car il se trouvait en état de 4^e immunisation. En effet, le bacille qu'il hébergeait momentanément, tout d'abord inoffensif pour lui, redevint pathogène le 26 janvier. Cette fois, une angine diphtérique manifeste se produisit, une injection sérique fut aussitôt faite, elle suffit à faire rétrocéder l'angine.

Afin d'éviter un nouvel incident, la DR a été pratiquée régulièrement, ainsi que les ensemencements de la gorge, chez cet enfant. Les 5, 11, 15, 19 et 24 février la DR est restée immuablement négative, le 13 février il n'avait plus de bacilles diphtériques dans la gorge ni dans le nez.

L'intervalle qui s'est écoulé entre la dernière injection de sérum et la dernière diphtérino-réaction négative est de 29 jours. Nous pouvons difficilement admettre qu'une 5^e immunité ait pu durer ce temps-là. Sa 1^{re} immunité passive avait persisté entre 20 et 24 jours, sa 2^e entre 17 et 22 jours, sa 3^e avait duré moins de 13 jours et sa 4^e avait été d'environ 21 jours. Bien qu'une réserve puisse être faite, nous croyons que cet enfant était entré finalement en possession de son immunité active.

b) Chez 2 enfants, nous avons vu, à la suite de la diphtérie, disparaître l'immunité passive conférée par le sérum. Puis une deuxième immunisation passive par réinjection sérique se prolonger par un état d'immunité active.

T... Fernand, 9 ans, scarlatine et diphtérie, 14 septembre reçoit 10 cc de sérum et le 20 septembre 20 cc, 12 octobre DR négative, 20 octobre DR positive, 22 octobre reçoit 10 cc de sérum, les 2, 14, 22 et 29 novembre, 4, 18 et 21 décembre la DR a toujours été négative. Le 18 décembre n'avait plus de bacilles dans la gorge.

Ch... Albert, 5 ans, scarlatine et diphtérie. Reçoit le 20 septembre 10 cc de sérum et le 23 septembre 40 cc. Le 20 octobre la DR est positive, il reçoit, le 22 octobre 10 cc de sérum. Les 2, 8, 14, 22, 27 novembre et 4 décembre, la DR a toujours été négative, n'a plus de bacilles dans la gorge depuis le 22 novembre.

c) Nous avons vu 3 autres malades perdre leurs bacilles à la suite d'une atteinte diphtérique, rester réceptifs pendant toute la durée des observations qui s'est prolongée quelquefois assez longtemps.

Ont-ils acquis dans la suite leur immunité ? Nous ne pouvons le dire.

B... Pierre, 7 ans, scarlatine et diphtérie. Reçoit le 29 et le 30 août 10 cc de sérum, les 3 et 8 septembre 40 cc de sérum, 10 septembre fait une

éruption sérique, 1^{er} et 11 octobre la DR est négative, le 20 octobre la DR est positive, le 22 octobre reçoit 10 cc de sérum, le 2 novembre la DR est positive, reçoit le 4 novembre 10 cc de sérum, le 12 novembre la DR est positive, le 16 novembre reçoit 10 cc de sérum, le 22 novembre la DR est négative, le 27 novembre elle est positive ainsi que le 16 décembre 1921 et le 5 janvier et le 20 mars 1922. L'enfant n'a plus de bacille dans la gorge depuis le 20 décembre.

S... *André*, 4 ans, rougeole et diphtérie. Le 26 septembre DR positive, le 27 septembre reçoit 10 cc de sérum, le 28, 40 cc, le 21 octobre sa DR est positive, le 22 octobre reçoit 10 cc de sérum, le 2 et le 8 novembre la DR est négative, elle devient positive le 14 novembre, le 18 novembre, reçoit 10 cc de sérum, le 27 novembre la DR est positive, le 29 novembre reçoit 10 cc de sérum, le 4 décembre la DR est négative, l'enfant ne présente plus de bacille dans la gorge, le 13 décembre la DR est positive.

C... *Fernande*, 22 ans, diphtérie. A reçu du 21 au 27 juillet 1921, 180 cc de sérum, le 8 octobre elle a une DR très positive.

Nos résultats confirment ceux de Zingher, ils permettent de se rendre compte que comme dans la vaccination, l'immunisation active ne s'établit pas dans les premiers jours de la maladie mais après un certain laps de temps.

d) Enfin dans un 4^e groupe nous rassemblons 5 observations d'enfants ayant eu après une diphtérie de la paralysie diphtérique et chez lesquels nous avons étudié l'état d'immunisation.

Trois de nos observations sont pour ainsi dire calquées l'une sur l'autre, aussi n'en rapporterons-nous qu'une qui servira d'exemple.

J... *Gaston*, 6 ans, entre à l'hôpital pour angine diphtérique, il est mis au traitement sérothérapique, très rapidement l'angine s'améliore, quand au 20^e jour après le début de sa maladie une paralysie vélopalatine se développe. Sa DR était négative, il était donc encore certainement sous l'influence du sérum. Nous avons vu, qu'en moyenne, l'immunité passive dure entre 27 et 25 jours. Pourtant il reçoit encore du

sérum antitoxique (110 cc) du 21 août au 10 septembre 1921 ; temps que dura sa paralysie. Cet enfant reste porteur de germes jusqu'au 11 octobre date à partir de laquelle l'ensemencement n'en a plus révélés.

Les 1^{er}, 11 et 19 octobre 1921 cet enfant a une DR négative, il a donc sûrement acquis immunité active.

Les 2 autres observations diffèrent totalement des précédentes et méritent d'être citées, séparément.

A... *Hélène*, 12 ans $\frac{1}{2}$.

Eut une angine en novembre 1921, a gardé le lit un mois environ, soignée par ses parents, n'a reçu aucune injection de sérum antidiphtérique.

Vint à la consultation le 4 janvier 1922, l'enfant présentait un mauvais état général, elle était pâle, amaigrie. Depuis quelques jours rejetait les liquides par le nez lorsqu'elle buvait. A l'examen nous avons constaté une paralysie vélopalatine.

L'ensemencement nous a indiqué que le sujet hébergeait dans sa gorge des bacilles diphtériques courts et moyens.

La diptérino-réaction pratiquée le 4 janvier nous apprenait, le 6, que cette fillette était en état d'immunité active.

La guérison survint en 10 jours sans intervention sérothérapique.

M... *Jean*, 8 ans.

Vers le 15 octobre 1921, eut une angine à points blancs, n'a gardé la chambre que quelques jours. Le 1^{er} janvier 1922, les parents s'aperçurent subitement que l'enfant avait de la peine à causer et ne voyait presque plus clair. Le lendemain la vue était devenue meilleure. L'enfant n'est amené à la consultation que le 4 janvier. Nous avons constaté une paralysie vélopalatine sans anesthésie. Une accommodation paresseuse, la lecture était impossible. Les réflexes rotuliens étaient diminués. Du reste, l'enfant fit dans les jours suivants une paralysie des membres inférieurs et du bras droit. L'ensemencement montra qu'il hébergeait dans sa gorge des bacilles diphtériques courts.

Le 4 janvier sa DR était négative. Sa guérison se fit en une quinzaine de jours sans sérothérapie.

Il ressort des 4 séries d'observations que nous venons d'exposer que les phénomènes d'immunisation active consécutive à des atteintes diphtériques sont variables puisqu'on peut observer suivant les cas :

1^{er} Soit une immunité active prolongeant immédiatement

l'immunité passive, sans état réceptif intermédiaire. L'immunisation active, s'est donc alors développée dans une période éloignée au plus de 27 à 35 jours de la fin du traitement sérothérapique.

3° Soit une immunité active succédant à une immunité passive consécutive aux injections premières avec étape réceptive intermédiaire.

L'immunité active s'est donc développée au moins 39 jours dans le premier cas, et 33 jours dans le 2° cas après l'atteinte diphtérique, et au plus 56 jours dans le premier cas et 50 jours dans le 2° après le début de la maladie puisque la durée de l'immunité sérique seconde est en moyenne de 17 jours.

3° Soit absence d'immunité active tout au moins pendant la période déjà assez longue (plus de 200 jours dans un cas) pendant laquelle nous avons pu observer les sujets.

Les malades du 2° groupe nous montrent qu'il faut, après le début de l'atteinte diphtérique, qu'un certain laps de temps s'écoule pour que l'immunité active apparaisse.

Ainsi le 25^e jour après la dernière injection de sérum 28 % des diphtériques convalescents étudiés par MM. Lesné et Blamoutier avait une DR positive.

Au sujet des malades du 3° groupe, on pourrait se demander si l'absence d'immunisation active, ne serait pas due à la sérothérapie antérieure comme tendent à l'admettre MM. J. Renault et PP. Lévy pour les cas qu'ils ont observés.

Nous ne croyons pas que la sérothérapie même intensive empêche un individu d'acquérir son immunité. Nous ne constatons pas d'immunité active chez certains sujets, soit parce que nos examens sont trop hâtifs, soit parce qu'ils

sont incapables de la faire, tout comme certains chevaux qui malgré un traitement intensif ne fournissent qu'un sérum doué d'un pouvoir antitoxique dérisoire. Pourtant cet animal est considéré comme celui dont l'organisme produit le plus abondamment des anticorps.

En effet, l'action de l'antitoxine du sérum, sur la toxine ne doit pas être considérée comme produisant la destruction de cette dernière.

Certains expérimentateurs ont pu régénérer du mélange toxine-antitoxine, qui la toxine, qui l'antitoxine.

D'autre part, avec le mélange de toxine et de sérum antitoxique, exactement neutralisés, Loewenstein a pu immuniser très fortement des cobayes contre la diphtérie.

Enfin, les mélanges vaccinaux employés pour l'homme sont généralement sous-neutralisés. Ceux utilisés par les Allemands ne contiennent comme toxine libre que 1/50 de la D. M. L., par conséquent du même ordre de grandeur que la dose de toxine que l'on injecte lorsque l'on pratique la diphtérino-réaction, et nous avons déjà montré que cette dose est insuffisante pour provoquer l'état réfractaire. MM. Rohmer et R. Lévy ont montré la valeur du mélange de Behring (toxine antitoxine) dans l'immunisation antidiphtérique. Donc la toxine neutralisée par le sérum antitoxique qui lui est ajouté, joue un rôle dans l'immunisation.

Nous croyons que l'immunisation des sujets atteints de diphtérie peut très bien se faire derrière la protection que leur assure le sérum antitoxique. Du reste, nous avons cité plusieurs observations qui le prouvent.

Certains sujets ne sont pas susceptibles de s'immuniser ni par la vaccination ni à la suite de la diphtérie. C'est pro-

bablement chez eux que la maladie peut prendre ses formes les plus graves, la diphtérino-réaction peut nous faire prévoir par son intensité cet état du terrain.

M. Lesné, dans l'étude qu'il a faite en 1921, lors d'une 2^e épidémie de diphtérie qui se produisit dans un internat, a nettement constaté que les sujets atteints des formes les plus sévères étaient ceux qui avaient présenté les plus fortes réactions à l'épreuve de la DR en 1920.

Enfin, du 4^e groupe d'observations, nous sommes amenés à conclure que, si chez les sujets atteints de paralysie diphtérique, fréquemment cet accident se manifeste pendant l'immunité passive, il peut aussi se constater chez des individus qui ont guéri spontanément de leur diphtérie et qui avant que la paralysie ne se manifeste avaient déjà acquis leur immunité naturelle.

Nous ne pouvons ici entrer dans la discussion de l'origine des paralysies diphtériques. Mais nous ne pouvons pas ne pas insister sur la discordance qui existe entre l'apparition d'une paralysie diphtérique et la sévérité toxique de la maladie. Tel malade qui fait un syndrome secondaire durant lequel à chaque instant on craint l'ictus terminal, ne fait pas de paralysie diphtérique. Tel malade qui fait une angine bénigne rapidement et intensivement traitée par la sérothérapie ou non fait de la paralysie diphtérique. Nous sommes loin de vouloir dire que la paralysie ne se rencontre pas dans les diphtéries graves. Mais il est certain, néanmoins, que cette discordance existe.

Si la paralysie est due à la toxine soluble, pourquoi ne succède-t-elle pas à toutes les diphtéries à syndrome secon-

daire qui, certes, témoignent de l'invasion toxinique de l'organisme ?

Et puis, pourquoi voyons-nous des sujets faisant si facilement une immunité active, néanmoins être paralysés, il nous semble nécessaire d'admettre l'existence de substances particulièrement neurotropes qui ne sont peut-être fournies que par certaines races de bacilles ou qui si elles le sont par toutes ne pénètrent que rarement dans l'organisme et sont distinctes de la toxine soluble. Peut-être sont-elles des endotoxines comme l'admet M. Rist.

Nous avons été amenés à expérimenter les endotoxines diphtériques ayant en vue un tout autre ordre d'étude. Nous ne citons l'expérience suivante que parce qu'elle confirme les résultats qu'avaient obtenus M. Rist.

Nous avons porté à 105° pendant 10 minutes le reste d'un bouillon de culture dans lequel avaient végété pendant un mois des bacilles diphtériques, il était donc riche en substances bactériolytiques, ce bouillon avait été privé de ses corps microbiens par centrifugation et réduit par l'évaporation à la température ordinaire dans le vide au 10° de son volume.

Nous voulions connaître la toxicité pour l'animal du liquide ainsi obtenu. Nous savions que les endotoxines que ce liquide contenait n'étaient pas détruites, alors que la toxine soluble l'était certainement.

Nous avons fait une dilution au 300° du bouillon dans du sérum physiologique.

2 cc de la dilution ont été injectés à un cobaye de 492

gr. ; 1 cc. à un cobaye de 390 gr. ; $\frac{1}{2}$ cc. à un cobaye de 465 gr.

Le premier cobaye est mort en 12 jours, après avoir présenté pendant les dernières 48 h. de la paralysie du train postérieur gauche. Nous n'avons pas trouvé de lésions macroscopiques nettes des différents organes à l'autopsie.

3° MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ ACTIVE

Comment allons-nous comprendre la lutte qu'engage l'organisme contre le bacille de Loeffler au cours de la diphtérie ?

Il semble que ce soit à l'aide de plusieurs processus dont le mieux connu et qui paraît le plus important est : *l'immunisation contre la toxine soluble*.

Nous n'aurons en vue ici que celui-ci, le seul que nous puissions étudier avec la diphtérino-réaction.

L'immunisation contre la toxine soluble est due à la sécrétion dans le sang de l'antitoxine par certains tissus : rate, moelle osseuse, ganglions lymphatiques, pour Pfeiffer, et Marx, Wassermann, Deutch ; l'endothélium vasculaire, pour Krauss et Schiffmann. Wassermann et Citron attribuent l'origine de l'antitoxine au moins en partie, aux cellules qui sont en contact avec l'antigène au point de l'injection (formation locale). Metchnikoff, Bordet, Tarashevitch admettent que le rôle prépondérant est joué par le système phagocytaire.

L'origine cellulaire de l'antitoxine est démontrée par les expériences de Roux et Vaillard. Ils ont montré que si l'on faisait plusieurs saignées à un cheval immunisé contre la

diphtérie de façon à lui retirer une masse de sang égale à celle qu'il possède, le sang néoformé acquiert très vite le même pouvoir antitoxique que celui du sang extrait sans qu'il soit nécessaire de faire de nouvelles injections de toxine au cheval. Cette expérience réduisait à néant l'hypothèse de Buchner qui faisait dériver l'antitoxine de produits de transformation de la toxine.

Tous nos produits de sécrétions contiennent de l'antitoxine lorsque nous sommes immunisés. Salomonsen et Madsen ont montré que l'injection de pilocarpine augmente momentanément le pouvoir antitoxique du sang chez les animaux en état d'immunisation.

Valbum, en 1921, a montré que les injections de certains sels métalliques, en particulier du manganèse, à des animaux en voie d'immunisation, accélère celle-ci et si elles sont faites à des animaux dont le sang est en train de perdre son pouvoir antitoxique, elles en provoquent le relèvement. Ces sels viendraient, dit l'auteur, exciter ou raviver les phénomènes catalytiques endo-cellulaires auxquels sont dus la production d'antitoxine.

La remarque qu'ont faite E. Gorter, Ten Bokkel Huinink, montre que la production de l'antitoxine n'est pas le fait de toutes les cellules de l'organisme mais certainement de tissus spéciaux. Ils ont constaté en effet qu'au bout de 2 ans et demi ou 3 ans les enfants vaccinés contre la diphtérie perdaient leur immunité, la diphtérino-réaction chez eux était positive, mais ils étaient dans un état spécial. Alors que pour obtenir l'immunisation par vaccination il faut plusieurs injections de toxine et qu'un long intervalle de temps s'écoule à la suite de ces injections pour que l'on

constate l'apparition d'antitoxine dans le sang ; chez ces enfants ayant perdu leur état réfractaire une seule injection de toxine suffit pour que 2 ou 3. jours après on puisse mettre en évidence dans le sérum de leur sang, l'antitoxine précédemment disparue.

Ils en concluent, que l'état d'immunité est un phénomène tissulaire dans lequel l'antitoxine est déversée dans le sang pendant un certain laps de temps, elle s'élimine alors définitivement, puis une simple incitation venue de l'extérieur suffira à réveiller l'action sécrétrice des tissus chargés de la fournir. Dans la phase allergique l'individu n'est pas réfractaire, mais en quelque sorte est en état d'immunité latente. La diphtérino-réaction ne peut pas nous révéler cet état, car elle ne manifeste que ce qui se passe au niveau du derme.

Lorsque l'état d'immunité acquise se produit, un certain groupe de tissus produit l'antitoxine qui est déversée dans le sang, se diffuse dans l'organisme et se fixe sur toutes les cellules ; ce n'est qu'alors que la DR nous révèle cet état réfractaire. Puis la sécrétion s'arrête, la pénétration de la toxine ne se produisant plus dans l'organisme, l'antitoxine est éliminée peu à peu du sérum ainsi que de tout l'organisme, la DR témoigne de la disparition de l'immunité. Seul il reste un état allergique des tissus producteurs d'antitoxine.

L'immunité acquise nous apparaît comme un phénomène très voisin de l'immunité passive, elle n'en diffère que par ce fait que la source d'antitoxine se trouve dans l'organisme lui-même et qu'elle est plus permanente.

Nous avons déjà vu que l'immunité naturelle se distingue

des 2 autres en ce qu'elle est définitive, n'est pas due à une antitoxine ; le sérum des individus qui en jouissent peut être dépourvu de tout pouvoir préventif. On ne peut songer à la comparer à l'état allergique qui succède à la perte d'immunité active dans lequel le sujet n'est pas réfractaire à la diphtérie puisque sa diphtérino-réaction est positive.

CINQUIEME PARTIE

Diphthérino-réaction et prophylaxie antidiphthérique

Nous avons déjà vu chemin faisant, quels services pouvait rendre la DR dans la prophylaxie de la diphtérie en permettant de distinguer les états réfractaires des états réceptifs.

Le moment nous semble donc venu, dans un chapitre d'ensemble, de préciser le rôle de cette épreuve dans la lutte contre la diphtérie.

I. — BASES DE LA PROPHYLAXIE

La prophylaxie de cette maladie est dominée par des connaissances de trois ordres.

A) La distinction des individus en réfractaires et réceptif à la diphtérie,

B) La connaissance des réservoirs de virus et des sujets vecteurs de la maladie.

C) Les causes nécessaires et suffisantes pour que la maladie se déclare chez un porteur de bacilles de Loeffler, réceptif à la diphtérie.

Nous allons étudier succinctement, ces 3 questions, pour montrer ce qu'on en peut tirer pour la pratique de la prophylaxie.

A) LA DISTINCTION DES INDIVIDUS EN RÉFRACIAIRES ET RÉCEPTIFS A LA DIPHTÉRIE est toujours chose facile à l'aide de la diphtérino-réaction. De ce que nous avons exposé dans les chapitres précédents, nous pouvons tirer quelques règles qui vont déterminer les conditions dans lesquelles cette épreuve peut être employée.

1° *La diphtérino-réaction pratiquée chez un sujet permet de reconnaître avec certitude s'il est réfractaire ou réceptif au moment où elle est pratiquée.*

2° *Un sujet en état d'immunité naturelle semble s'y maintenir toute sa vie.*

a) *Pourtant certains états pathologiques (scarlatine sûrement) et physiologiques (accouchement) entraînent la disparition momentanée de l'immunité naturelle.*

b) *Dans les états d'immunité passive et active, et il faut ranger l'immunité du nourrisson dans les immunités passives, la DR ne fait qu'indiquer l'état du sujet vis-à-vis de la diphtérie au moment où elle est pratiquée, sans préjuger du futur.*

3° *Enfin l'interprétation de la diphtérino-réaction ne saurait être définitive avant le 3° jour qui suit le moment où elle a été faite.*

Nous avons observé 4 enfants chez lesquels 24 h. après l'injection de toxine il n'y avait aucune réaction, 48 h. après

on n'en pouvait noter, qu'un très léger début, 72 h. plus tard une réaction très intense se manifestait. Une telle réaction superficiellement observée pourrait entraîner des conséquences très graves, car, d'ordinaire, la réaction est nette en 48 h. et ses manifestations retardées pourraient être prises pour une réaction négative.

B) LES RÉSERVOIRS DE VIRUS ET LES SUJETS VECTEURS DE LA DIPHTÉRIE semblent bien être l'homme lui-même.

Ce que l'on appelle diphtérie chez les animaux, n'est pas dû aux bacille de Loeffler, bien que l'on puisse la provoquer expérimentalement avec ce dernier chez quelques espèces.

L'étude de la disparition des germes après la chute des fausses membranes chez les convalescents de diphtérie a été faite par de nombreux auteurs. Il résulte de leurs travaux :

Que 23 % des convalescents perdent leurs bacilles, avant le 10^e jour ; que 35 % les conservent plus de 21 jours ; que 18 % les conservent plus de 31 jours ; que 10 % les conservent plus de 41 jours ; que 7 % les conservent plus de 51 jours ; que 5 % les conservent plus de 61 jours ; que 2 % les conservent plus de 90 jours.

Legendre et Pochon ont vu un enfant conserver ses bacilles pendant 18 mois, Prip un pendant 22 mois et un autre pendant 4 ans. Neisser en a observé un qui est resté porteur de bacilles pendant 8 ans.

On peut se demander si les porteurs de germes convalescents sont en état d'immunité.

Actuellement, nous suivons dans le service de M. le docteur Lesné, un enfant guéri de sa diphtérie depuis 4 ans,

continuant d'héberger des bacilles diphtériques virulents pour le cobaye, quoi que l'on ait fait pour l'en débarrasser (air chaud, bleu de méthylène, arséno-benzol, vaccin, pastilles antimicrobiennes préparées par l'Institut Pasteur). Ce sujet a acquis une immunité qui a été mise en évidence par la diphtérino-réaction.

Nous suivons également un autre réfractaire qui garde ses germes depuis plus de 10 mois. Il a eu une diphtérie oculaire. Ses bacilles sont toujours virulents pour le cobaye.

Nous avons observé un 3^e enfant qui, bien qu'étant resté porteur de bacilles 4 mois après sa diphtérie, a conservé sa réceptivité. La diphtérino-réaction 6 mois après sa diphtérie était toujours très positive, il n'avait plus alors de germes dans la gorge depuis 2 mois.

MM. Lesné et Blamoutier ont montré, dans une communication à la Société de Pédiatrie, que 25 jours après la première injection de sérum antitoxique 28 % des enfants atteints de diphtérie avaient perdu leur immunité passive. De nombreux convalescents sont encore porteurs de bacilles à cette date et ces germes sont presque toujours virulents.

Nous voyons donc que la diphtérino-réaction semble nous permettre d'affirmer que parfois il est des individus qui, bien que n'étant pas en état d'immunité, continuent après leur atteinte diphtérique à héberger des bacilles.

C'est probablement ce qui nous permet de comprendre les récides de diphtérie qu'Abel a signalées dans sa thèse.

Il y rapporte le cas d'un enfant qui présenta jusqu'à 7 angines diphtériques à intervalles, de 8 à 12 mois.

Mais ce n'est pas seulement chez les convalescents que l'on trouve des bacilles diphtériques. De nombreuses personnes en hébergent dans leurs fosses nasales ou leur gorge et particulièrement les individus réfractaires.

Là, le problème se complique d'une très grosse difficulté : la reconnaissance du bacille diphtérique lui-même, mais nous ne voulons pas entrer ici dans cette discussion qui n'a qu'un rapport éloigné avec notre sujet.

Nous nous bornerons à rappeler les faits établis relativement aux porteurs de germes et à la virulence du bacille hébergé.

En dehors des épidémies de diphtérie de 15 à 20 % seulement des bacilles isolés sur les porteurs sains sont pathogènes pour le cobaye.

Au cours de diverses recherches effectuées dernièrement sur des porteurs de germes pendant les épidémies, on a confirmé que leur nombre est beaucoup plus grand que pendant les périodes normales (38 à 40 %).

Mais non seulement le nombre de porteurs augmente dans les épidémies de diphtérie, mais la virulence du bacille isolé est beaucoup plus fréquente, 80 fois sur 100, alors qu'il n'est virulent que 20 fois sur 100 chez les sujets qui l'hébergent en dehors de tous contagés infectieux.

Ce n'est pas seulement au cours des épidémies diphtériques que l'on rencontre fréquemment des porteurs de germes virulents.

Chez un porteur de germes à l'occasion d'un simple co-

ryza, le bacille peut recouvrer la virulence qu'il avait perdue.

PP. Lévy, dans sa thèse, montre que chez les malades atteints de fièvres éruptives (rougeole en particulier), les porteurs de germes sont plus fréquents que normalement et les bacilles isolés sont presque toujours virulents.

Il est certain, qu'hébergé pendant longtemps le bacille diphtérique finit par perdre sa virulence chez les sujets qui jouissent d'une immunité active.

Mais il ressort des observations citées par M. Aviragnet et M. J. Renault, ainsi que de celles que nous avons déjà rapportées, qu'il n'en est pas toujours ainsi, et que le porteur sain peut véhiculer des germes virulents.

Donc, normalement, des individus pour la plupart réfractaires, peuvent héberger le bacille de Loeffler, mais en général il est avirulent. Au cours des épidémies le nombre des porteurs sains augmente, ceux-ci se rangent parmi les réfractaires et les réceptifs. Les bacilles isolés chez ces sujets sont très souvent virulents.

C) LES RÉFRACTAIRES N'ONT RIEN À CRAINDRE DE LEUR HÔTE, VOYONS CE QU'IL ADVIENT DES RÉCEPTIFS.

MM. J. Renault et PP. Lévy se sont attachés à cette question fort importante.

Ils ont montré que pour qu'un sujet contracte la diphtérie le concours de 3 circonstances était nécessaire : la réceptivité de l'individu, l'existence d'un bacille diphtérique virulent dans sa gorge, des lésions de la muqueuse buccale et pharyngée. Dans leur article paru dans les *Annales de médecine*, ils rapportent que sur 14 porteurs de germes re-

connus réceptifs par la DR, 10 atteints d'angine contractent la diphtérie, les 4 autres ne présentant aucune lésion de la bouche ni du pharynx restent indemnes.

Dans leur communication du 11 juin 1921, à la Société Médicale des hôpitaux de Paris, ils rapportent les observations de 5 porteurs de germes à DR positive, atteints d'une maladie contagieuse (rougeole, coqueluche...).

Deux seulement contractent la diphtérie, il semble bien qu'une seule chose les distingue des 3 autres, c'est l'existence d'ulcérations buccopharyngiennes dues à la maladie.

Une règle découle de là : Un porteur de germes sain réceptif devra plus que tout autre veiller à la propreté de ses voies respiratoires et digestives supérieures.

Il semble donc que des recherches de MM. Renault et PP. Lévy, on puisse conclure :

Pour qu'un sujet contracte la diphtérie, il est nécessaire et suffisant que le concours des trois circonstances suivantes se produise :

Qu'il héberge dans sa gorge un bacille virulent.

Qu'il soit réceptif c'est-à-dire qu'il ait une DR positive.

Qu'il présente des lésions buccopharyngiennes.

II. — PROPHYLAXIE DE LA DIPHTÉRIE

Voyons maintenant comment nous allons pouvoir, à l'aide des données acquises, diriger la prophylaxie de la diphtérie.

Nous pouvons déjà entrevoir les règles d'une prophylaxie antidiphtérique générale :

1° Vaccination de tous les individus de plus de 1 an par les mélanges toxine-antitoxine.

2° Recherche de la DR positive chez tous les individus âgés de 4 ans, 7 ans, 10 ans.

3° Revaccination de tous les individus âgés de : 4 ans, 7 ans, 10 ans, présentant une DR positive.

Ces vaccinations ne comporteront plus le même nombre d'inoculations que la première vaccination. Une seule suffira parfois et l'état d'immunité qui sera reconnu à l'aide de la DR sera obtenu rapidement en 2 ou 8 jours.

Mais à l'heure actuelle nous devons nous résigner à ne considérer que la prophylaxie des individus en milieu fermé.

C'est qu'en effet la vaccination antidiphtérique n'a pas fait toutes ses preuves bien qu'elle ait donné des résultats très satisfaisants.

Nous avons déjà signalé que Th. Schmidt avait démontré la possibilité d'immuniser des animaux (cobaye) avec le mélange toxine antitoxine neutralisé.

Un grand nombre d'auteurs ont appliqué la vaccination dans la lutte contre la diphtérie.

Park, entre autres, dans un internat où tous les ans la diphtérie faisait des ravages, a vacciné tous les enfants ayant une DR positive et n'a plus dès lors observé d'épidémie.

Bieler rapporte une étude statistique comparée de 4372 enfants, dont 633 avaient été complètement vaccinés en 1913 par Hahn et Sommer, 464 insuffisamment et 3275 pas du tout. Ces enfants habitaient la même région où sévissait une épidémie de diphtérie. En 1920, 15 % des non immunisés avaient pendant les 6 ans écoulés, contracté la diphtérie contre 3,3 % des immunisés. Dans une localité où tous les enfants avaient été vaccinés il n'y avait plus eu de cas de diphtérie depuis 1913, alors qu'aux alentours cette maladie continuait à se manifester.

Dans ce qui va suivre nous n'envisagerons donc que la séroprophylaxie dans les groupements tels que les internats et les externats.

La diphtérino-réaction devra être pratiquée à l'entrée des individus dans la collectivité. Chaque année on répétera cette épreuve à nouveau chez tous les réceptifs, ainsi à la moindre alerte nous saurons où porter nos efforts, les seuls sujets risquant de contracter la diphtérie étant ceux qui présentent une DR positive.

Le complément logique de cette enquête serait alors la lutte contre les bacilles des porteurs de germes.

Mais on ne peut songer à rechercher par des ensemencements méthodiques les porteurs de bacilles afin de les désinfecter (ce que nous ne savons pas faire d'une façon effi-

cace actuellement). Ce serait non seulement un travail énorme mais encore inutile. Bien rarement, la cause d'une épidémie sera le bacille hébergé normalement par un des pensionnaires, mais, un germe virulent venu du dehors, recueilli par l'un d'eux, qui sera un porteur accidentel non dépisté.

Nous devons donc nous borner à attendre l'épidémie. Alors, suivant les circonstances, deux lignes de conduite se présenteront à nous.

1° S'il s'agit d'un internat d'enfants, la meilleure méthode en notre pouvoir sera la séro-prophylaxie que l'on n'appliquera qu'aux sujets réceptifs précédemment reconnus.

2° S'il s'agit d'adultes pour lesquels l'injection de sérum présente malgré tout des inconvénients, ou bien chez qui à cause du nombre des sujets (milieu militaire) la séro-prophylaxie semble inapplicable, on groupera les individus suivant leur réceptivité à la diphtérie, ce qu'aura permis de reconnaître la diphtérino-réaction pratiquée sur eux à leur entrée dans la collectivité, et l'on évitera tous contacts entre réfractaires et réceptifs. Puis le groupement des réceptifs retiendra seul notre attention, l'examen clinique fréquent de la gorge, l'isolement des porteurs de germes seront pratiqués. Enfin l'hygiène buccale et générale sera étroitement surveillée.

Ce que nous décrivons est en somme une méthode idéale, elle n'est pas encore appliquée. Il reste à la diphtérino-réaction un rôle important à jouer. C'est celui que lui ont fait jouer les différents auteurs qui l'ont employée : MM. Lesné, J. Renault et PP. Lévy ; Lereboullet et P. L. Marie ;

H. Méry, Guinon et P. L. Marie, ce qui leur a donné de très bons résultats.

Appliquée au cours même de l'épidémie, elle permet la reconnaissance des réceptifs.

Pourtant, pendant 48 h. au moins (temps nécessaire à l'évolution de la réaction à la toxine), les sujets réceptifs sont exposés à la contagion. Pendant tout ce temps une surveillance clinique étroite des individus est nécessaire, mais la diphtérino-réaction donne, même utilisée dans ces conditions, ce résultat inappréciable d'éviter de prendre des mesures prophylactiques vis-à-vis de tous les sujets qui n'en ont pas besoin.

Dans les crèches, les refuges, les asiles, les garderies d'enfants, enfin dans tous les endroits où se trouvent réunis des nourrissons, une seule règle prophylactique est à retenir : pratiquer la séro-prophylaxie chez tous. S'ils ont moins de 6 mois, nous avons vu que la DR ne donne qu'un résultat erroné, s'ils ont plus de 6 mois il est inutile de la pratiquer, au moins 80 % sont réceptifs.

Dans les hôpitaux d'enfants où les épidémies diphtériques sont très fréquentes, dans les salles de chirurgie, dans les salles où sont soignées toutes les maladies qui ne semblent pas anergiantes vis-à-vis de la diphtérie, on pourra appliquer la même règle que dans les internats d'enfants. Mais dans les pavillons de scarlatine surtout, nous croyons qu'à tous les enfants, il faut faire du sérum préventif. Non seulement pour les défendre contre la contagion mais encore contre les bacilles dont ils peuvent être porteurs. Etant en bonne santé, leur état réfractaire les préservait, mais nous avons vu que la scarlatine peut momentanément sup-

primer cet état de défense et livrer l'enfant à l'action pathogène de son hôte, dont la virulence est peut-être à ce moment exaltée. Dans les pavillons de scarlatine des hôpitaux d'enfants la sérophylaxie partout employée a donné de bons résultats et a fait disparaître à peu près complètement les angines diphtériques tardives.

Dans ces pavillons comme dans celui de la diphtérie, la diphtérino-réaction a un autre rôle à jouer. Elle doit nous prévenir du moment de la cessation de l'immunisation obtenue par l'injection préventive du sérum. Les malades qu'on y soigne, les scarlatineux en particulier, doivent y être gardés 40 jours au moins, et l'immunité passive ne dure guère plus que 27 à 35 jours.

L'observation suivante montre l'utilité de cette épreuve.

A... Jacques, 6 ans, entré le 27 octobre 1921, présente un érythème scarlatiniforme, une langue desquamée, une gorge rouge et un piqueté du voile du palais. Un tableau net de la scarlatine avec une température de 38°5. Il devait séjourner 40 jours à l'hôpital; on lui applique la méthode dont on vient de parler. 27 octobre DR positive, 29 octobre il reçoit 10 cc de sérum antidiphtérique, 18 novembre DR négative, 29 novembre DR positive, il reçoit le 29 novembre 10 cc de sérum antidiphtérique, 10 décembre DR négative, 16 décembre DR négative, 21 décembre DR positive. Ce jour-là, l'enfant présente un érythème scarlatiniforme prononcé a des vomissements, une température élevée, il s'agit bien d'une scarlatine. Le 23 décembre il reçoit 10 cc de sérum, le 4 janvier nous notons un peu d'adénite cervicale, du catarrhe nasal, des amygdales un peu grosses, mais aucune fausse membrane. Le 5 la diphtérino-réaction est pratiquée, l'ensemencement fait le 4 nous apprend qu'il a dans le nez des bacilles diphtériques longs et moyens, rien dans la gorge, le 6 janvier 1922 la DR est positive, il reçoit 10 cc de sérum.

Ainsi traité, le sujet a évité la diphtérie.

Devenu porteur sain, en état d'immunité sérieuse, nous l'avons rendu à nouveau réfractaire au moment où l'effet du sérum ne se faisait déjà plus sentir.

Conclusions

I. LA DIPHTÉRINO-RÉACTION ET SA VALEUR SÉMÉIOLOGIQUE.

a) La diphtérino-réaction est une méthode facile à pratiquer, inoffensive pour le sujet qui la subit. Elle est basée sur l'étude de l'action de la toxine diphtérique à un certain état de dilution sur le derme de l'homme.

b) Elle permet de séparer les individus en 2 groupes : ceux dont le derme réagit, dits à DR positive; ceux dont le derme ne réagit pas, dits à DR négative.

c) Les individus à DR négative jouissent d'un état réfractaire vis-à-vis de la diphtérie.

II. IMMUNITÉ NATURELLE.

1) L'état réfractaire que révèle la diphtérino-réaction chez un individu n'ayant pas reçu de sérum antidiphtérique récemment ou n'ayant pas eu apparemment la diphtérie semble pouvoir être considéré :

a) Comme dû à une immunité acquise à la suite d'une angine diphtérique fruste entretenue par des bacilles que le sujet héberge ; dans ce cas, on constate que le sérum sanguin est doué d'un pouvoir antitoxique préventif.

b) Comme un état spécial tel, que pour le sujet

qui en jouit le bacille de Lœfler n'est pas pathogène ; dans ce cas le sérum n'est pas obligatoirement doué d'un pouvoir antitoxique préventif.

2) La fréquence de la réceptivité à la diphtérie chez les individus âgés de plus de 18 mois diminue au fur et à mesure que l'âge croît.

3) Le nourrisson hérite de l'immunité naturelle ou acquise de sa mère. Il devient réceptif vers l'âge de 6 mois, peut-être plus tard lorsqu'il est nourri au sein.

4) L'immunité naturelle révélée par la DR chez un individu de plus de 18 mois semble définitive.

5) Certains états pathologiques ou physiologiques, (scarlatine, accouchement) peuvent la faire disparaître momentanément.

III. IMMUNITÉ PASSIVE.

L'immunité passive est due à la diffusion dans l'organisme d'un sérum antidiphtérique que l'on y introduit.

1) Elle succède toujours à l'injection sous-cutanée, intramusculaire, intra-péritonéale ou intra-veineuse d'une quantité suffisante de sérum.

2) Elle succède exceptionnellement à l'introduction de sérum antidiphtérique par voie buccale.

3) Il suffit d'une très faible dose d'antitoxine pour rendre un sujet réfractaire à la diphtérino-réaction. Une quantité de sérum correspondant à 2,5 unités antitoxiques par kilogramme introduite par injection dans l'organisme y suffit.

4) Elle se manifeste environ 1 h. 35 minutes après l'incubation de sérum sous la peau ou dans le muscle, peut-

être cependant dans ce dernier cas la diffusion de l'antitoxine est-elle plus massive.

Elle se manifeste environ 40 minutes après l'inoculation du sérum dans le péritoine. Cette voie ne nous a pas semblé plus choquante que les autres dans les essais que nous avons pratiqués. C'est à elle que nous recourrons lorsque nous chercherons à obtenir un effet rapide de préférence à la voie intra-veineuse qui présente des dangers.

5) La durée de l'immunité passive due à *une dose subminima* (3 unités antitoxiques par kilog.) de sérum antidiphthérique est de courte durée.

Celle qui succède à une injection première est comprise entre 9 et 14 jours. Celle qui succède à une injection seconde est comprise entre 3 et 6 jours.

6) La durée de l'immunité passive due *aux doses usuelles* de sérum ne semble pas influencée par la quantité de sérum injecté ni par les états pathologiques dans lesquels le sujet peut se trouver. On note de grosses variations individuelles.

En injection première elle est comprise entre 27 et 35 jours.

En injection seconde elle est comprise entre 14 et 17 jours.

En injection troisième elle est voisine de 8 jours.

En injection quatrième, elle est voisine de 14 jours.

Certains sujets ont déjà perdu au bout de 3 mois cet état allergique qui succède à l'injection sérique et se manifestant par une diminution de la durée de l'immunité due à une 2^e injection de sérum.

7) L'antitoxine injectée dans l'organisme ne reste pas libre dans le sang circulant, mais se fixe dans les éléments

des divers tissus, les protégeant ainsi contre la toxine qui pourrait venir les atteindre. C'est pourquoi il faut injecter des doses énormes d'antitoxine vis-à-vis de la toxine à neutraliser dans la lutte contre la diphtérie, une faible partie seulement de la masse de sérum introduite dans l'organisme pouvant intervenir.

IV. IMMUNITÉ ACTIVE.

a) La vaccination antidiphtérique peut être obtenue par des inoculations d'un mélange de toxine et d'antitoxine dans lequel la toxine est très légèrement sous-neutralisée.

b) L'apparition de l'immunité acquise à la suite d'une diphtérie ne se produit qu'après un certain laps de temps.

L'injection de sérum antitoxique n'empêche pas l'immunisation active de se produire.

c) Tous les sujets ne sont pas susceptibles de s'immuniser activement à la suite d'une diphtérie ou à la suite de la vaccination.

d) L'immunité active ne semble durer que 2 à 3 ans.

e) Il lui fait suite un état allergique pendant lequel le sujet a une DR positive et est par suite réceptif vis-à-vis de la diphtérie. Cet état se manifeste par ce fait que le sujet reconquiert rapidement (1 à 2 jours), son immunité active sous l'influence d'une seule injection de mélange vaccinant.

V. PROPHYLAXIE DE LA DIPHTÉRIE.

La diphtérino-réaction servira utilement de base à la prophylaxie antidiphtérique.

1° Dans tout groupement d'enfants, la diphtérino-réaction sera pratiquée sur chaque sujet à son entrée dans la collectivité et renouvelée chaque année chez les sujets ayant réagi positivement.

2° En cas d'épidémie on fera une injection préventive de sérum à tous les enfants ayant eu une DR positive.

3° Si la sérothérapie est impossible à cause du grand nombre de sujets, alors il faut grouper les individus réfractaires d'une part et les réceptifs d'autre part, en évitant tout contact entre ces groupes. L'isolement des porteurs de germes réceptifs sera fait.

On procédera à une surveillance active de la gorge des sujets à DR positive. Une bonne hygiène sera exigée d'eux et principalement des soins de la bouche.

3° Dans les crèches, les refuges, les garderies, enfin dans toutes les agglomérations d'enfants âgés de moins de 2 ans la sérothérapie préventive de tous s'impose en cas d'épidémie diphtérique ; parce que 80 % au moins de ces enfants sont réceptifs à cet âge. Avant, le nombre des réceptifs augmente tous les jours, ainsi la diphtérino-réaction n'a-t-elle pas la même valeur que chez les enfants plus âgés.

Bibliographie

LANGUE FRANÇAISE

- AGASSE LAFONT. — Les applications pratiques du laboratoire à la clinique (Paris 1921).
- AINE. — Voir Barbier et Aine.
- ANTOINE. — Voir Arloing S. Nicolas et Antoine.
- ARLOING J. — De l'origine de la sérothérapie (*Journ. des prat.*, 1^{er} nov. 1895).
- ARLOING S., NICOLAS et ANTOINE. — Sur l'immunisation par le mélange toxine antitoxine diphtérique (C. R. Soc. Biol., 5 janv. 1901).
- ARLOING S. — Influence de la voie d'introduction sur le développement des effets thérapeutiques du sérum antidiphtérique (avril, juin 1899).
- ARMAND DELILLE et P. L. MARIE. — Etude de l'immunité diphtérique par la réaction de Schick, (*Académie de Méd.*, séance du 8 juin 1920).
- ARMAND DELILLE et P. L. MARIE. — La réaction de Schick, sa technique et ses applications à la prophylaxie de la diphtérie (*Pr. Méd.*, 15 janv. 1921).
- ARMAND DELILLE et P. L. MARIE. — Réaction de Schick et prophylaxie de la diphtérie (C. R. Soc. Méd., h. P., 8 avril 1921).
- AUBERTIN. — C. R. Soc. Méd. h. P., 9 janv. 1903).
- AUBINIÈRE. — Contribution à l'étude de la diphtérie prolongée. — Th. Paris, n° 363, 1902-03.
- AUDIBERT. — La réaction de Schick. — Th. Paris, N° 323, 1920-21.
- ANNET. — Valeur prophylactique du sérum antidiphtérique (*Art. méd.* 1895, p. 206-213-290).
- AVIRAGNET, BLOCH MICHEL, DORLENCOURT. — Les poisons endo-cellulaires du bacille diphtérique (C. R. Soc. Biol., 12 mars 1911).
- AVIRAGNET, LEREBoullet, P.-L. MARIE. — Inefficacité du sérum antidiphtérique administré par la bouche et par le rectum. — C. R. soc. méd., h. P., 22 juillet 1921.

- AVIRAGNET, WEILL-HALLÉ et P. L. MARIE. — L'immunité naturelle à l'égard de la diphtérie et la réaction de Schick (*Journ. Méd. français*, janv. 1920).
- ARTHUS. — Précis de physiologie microbienne (Paris 1920).
- ARTHUS. — De l'anaphylaxie à l'immunité (Paris 1920).
- BABONEIX. — Recherches sur la paralysie diphtérique. — Th. Paris, n° 141, 1904.
- BABONEIX. — Diphtérie et sérothérapie (C. R. Soc. pédiatrie, 16 nov. 1909).
- BARBIER. — La diphtérie.
- BARBIER. — Sur la prophylaxie antidiphtérique (C. R. Soc. péd., 11 nov. 1901).
- BARBIER. — Statistique de la diphtérie au pavillon Pasteur de l'hôpital Hérold (C. R. Soc. Méd. h. P., 14 janv. 1901 et 27 mai 1904).
- BARBIER et AINE. — Statistique de la diphtérie au pavillon Pasteur de l'hôpital Hérold (C. R. Soc. Méd. h. P., 16 janvier 1914).
- BARTHÉLÉMY. — Expérience originale sur l'influence de la voie d'introduction dans le développement des effets de l'antitoxine diphtérique (Lyon 1902).
- BAUDOUIN. — La diphtérie à l'hôpital Trousseau. — Th. Paris, n° 344, 1906-07.
- BÉCLÈRE. — Etude expérimentale des accidents post-sérothériques (*Bull. Méd.*, 1895-96).
- BÉCLÈRE, CHAMBON et MÉNARD. — Etude expérimentale des accidents sérothériques (*An. Inst. Pasteur*, p. 567, 1896).
- BEHRING. — Sur un nouveau moyen préventif contre la diphtérie (*Sem. Méd.*, 7 mai 1913).
- BLAMOUTIER. — Voir Lesné et Blamoutier.
- BLECHMANN et CHEVALLEY. — Diphtérie extensive mortelle chez un sujet ayant présenté 10 jours auparavant une réaction de Schick négative (C. R. Soc. pédiatrie, 18 oct. 1921).
- BLOCH MICHEL. — Voir Weill-Hallé J. Hallé et Bloch Micheli et Aviragnet, Bloch Michel et Dorencourt.
- BLUNE G. — Etude statistique et comparée de la diphtérie à l'hôpital Trousseau. — Th. Paris, n° 559, 1903-04.
- BORDET J. — Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses (Paris 1920).
- BOUCHART. — La théorie de l'immunité, sérothérapie et vaccins (*Rev. scient.*, 24 août 1896).
- BOUCART. — Sur les porteurs convalescents et sains (*Rev. mens. malad. enf.*, 1903, p. 393-425).

- BOUCHÈT. — La sérothérapie massive dans le traitement de la diphtérie. — Paris, n° 575, 1920-21).
- BRETON et L. PETIT. — Vaccination contre la diphtérie par voie gastrique et par voie rectale (C. R. Soc. Biol., 9 mai 1908).
- BRIZARD. — Voir Lereboullet, P. L. Marie et Brizard.
- BRUMPT E. — Précis de parasitologie.
- CARON. — Des injections préventives de sérum antidiphtérique. — Th. Paris, 1902.
- CATHOIRE E. — Déviation du complément par le sérum des porteurs sains de bacilles diphtériques en présence de toxine diphtérique (C. R. Soc. Biol., 1911, p. 315).
- CAYREL, P. P. LÉVY et J. DE LÉOBARDY. — Note épidémiologique sur un petit foyer de diphtérie développé dans une formation sanitaire (Paris Médical, juillet 1919).
- CHAILLLOU. — Voir : L. Martin et Chaillou, et Roux, L. Martin et Chaillou.
- CHAMBON. — Voir : Bécclère, Chambon et Ménard.
- CHANTEMESSE. — C. R. Société méd. des h. P., 17 et 24 mai 1901.
- COMBY J. — Sur la prophylaxie et la sérothérapie antidiphtérique. (C. R. Soc. péd., 11 juin 1901.).
- COMBY J. — Valeur thérapeutique de la sérothérapie dans la diphtérie (Bull. Méd., 29 avril 1903).
- COMBY J. — La dose de sérum dans la diphtérie (Pr. méd., n° 5, 1918).
- COMBY J. — Prophylaxie de la diphtérie (Arch. Méd. enf., juin 1920).
- COMBY J. — Cutiréaction ou épreuve de Schick (Arch. Méd. enf., oct. 1921).
- CORBELL P. — Prophylaxie de la diphtérie — Th. Paris, n° 466, 1919-20.
- CRUVEILHER L. — Valeur thérapeutique de l'antitoxine (An. Inst. Pasteur, 25 avril 1905).
- DARRÉ. — Voir : L. Martin et Darré.
- DEROIDE. — Deux observations de diphtérie grave. Utilité des doses massives élevées de sérum antidiphtérique (C. R. Soc. méd., h. P., 28 janvier 1916).
- DEVILLE Th. — De l'utilité de l'injection intramusculaire de sérum dans le traitement de la diphtérie. — Th. Paris, n° 394, 1920-21.
- DIEULAFOYE. — Traité de pathologie interne, 15^e édit.
- DOPTER. — Action locale du sérum antimicrobien (C. R. Soc. Méd. h. P., 1905, p. 303).
- DORLENCOURT. — Voir Aviragnet, Bloch Michel et Dorlencourt.
- DREYFUS. — Voir Lesné et Dreyfus.
- DUBOIS F. — Des injections préventives de sérum antidiphtérique. — Th. Paris, n° 150, 1901-02.

- DUFOUR. — De la sérothérapie antidiphtérique par la voie buccale (*Arch. méd. chir. de Normandie*, mars 1921).
- GAUTIER. — La diphtérie à l'hôpital Trousseau. — Th. Paris, n° 464, 1909-10.
- GÉRARD. — De la récédive dans la diphtérie.
- GILBERT, WEINBERG. — Traité du sang, Paris 1921.
- GORTER E. et TEN BOKKEL HUININK. — L'immunisation active contre la diphtérie (*Arch. méd. enf.*, n° 23, 1920).
- GUÉGUEN. — Sérothérapie préventive. — Th. Bordeaux, 1907-08.
- GUINON et MATHÉ. — Epidémie hospitalière de diphtérie, traitement préventif (C. R. Soc. péd., 11 mars 1901).
- GUINON et VOISIN. — C. R. Soc. méd. h. Paris, 7 juin 1901.
- GUINON. — Voir : H. Méry, Guinon et P. L. Marie.
- GRASSET. — A propos de l'action des sérums dans le traitement de la diphtérie (*Méd. infant.*, mai 1901).
- GRENET. — Voir : Lesné et Grenet.
- HALLÉ J. — Voir : Weill Hallé, J. Hallé et Bloch Michel.
- HAUSHALTER. — Sérothérapie de la diphtérie (*Sem. méd.* 1896).
- JOB et ROUSSEL. — La diphtérie dans les collectivités, étiologie, prophylaxie (*Rev. Méd. de Paris*, 1905, p. 400-534).
- JOUSSEL. — Sérum antidiphtérique, valeur prophylactique. (*Art. méd.* 1895, p. 68, 88, 185, 246, 291 et 336.).
- LABBÉ R. — Six observations de paralysies diphtériques guéries par la sérothérapie (*Arch. méd. enf.*, oct. 1921).
- LANDOUZY. — Les sérothérapies, Paris 1898.
- LAPEYRE. — Considérations cliniques sur l'évolution de la diphtérie survenant pendant ou au décours de la rougeole. — Th. Paris, n° 59, 1911-12.
- LAPLACE. — Séroprophylaxie préventive chez l'enfant. — Th. Paris, n° 24, 1905-06.
- LAULLERIE. — Voir : Weill Hallé et Laullerie.
- DE LAVERGNE. — De la pathogénie des paralysies du voile du palais de nature diphtérique (*Pr. Méd.*, 8 mars 1922).
- DE LAVERGNE et ZOELLER. — La réaction de Schick dans les paralysies post-diphtériques (C. R. Soc. méd. h. P., 2 juillet 1920).
- LEIBOVICI. — Prophylaxie antidiphtérique par la sérothérapie (Th. Paris, n° 172, 1907-08).
- LEAIRE H. — Effet chimique et biologique de la sérothérapie antidiphtérique. Quelques effets d'une injection de sérum antidiphtérique chez le lapin (C. R. Soc. biol., 24 mai 1906).
- LEMAIRE H. — Recherches cliniques et expérimentales sur les accidents sérothérapiques (Th. Paris, n° 111, 1906-07).

- LEMAIRE H. — Voir : Weill-Hallé et Lemaire H.
- LEMOINE. — Porteur de germes diphtériques (C. R. Soc. méd. h. P. 1910, p. 160).
- DE LÉOBARDY. — Voir : Cayrel, P. P. Lévy et J. de Léobardy ; P. P. Lévy et J. de Léobardy.
- LE PLAY. — Voir Marfan et Le Play.
- LEREBoullet. — La prophylaxie de la diphtérie et la réaction de Schick (*Journ. méd. fr.*, oct. 1921).
- LEREBoullet et P. L. MARIE. — Etude prophylactique de la diphtérie et la réaction de Schick (C. R. Soc. méd. h. P., 8 avril 1921).
- LEREBoullet, P. L. MARIE et BRIZARD. — Rougeole et réaction de Schick. (C. R. Soc. méd. h. P., 29 juillet 1921).
- LESNÉ et GRENET. — Présence du bacille diphtérique dans les coryzas purulents et non pseudo membraneux de l'enfant (*Arch. méd. enf.* 1898, n° 8).
- LESNÉ et DREYFUS. — Influence de la voie d'introduction de la substance anaphylactisante sur la production des phénomènes anaphylactiques. (*Soc. Biol.* 1910).
- LESNÉ et DREYFUS. — Inefficacité de la sérothérapie par voie rectale. (C. R. Soc. péd., 14 janvier 1913).
- LESNÉ et DREYFUS. — De l'absorption au niveau du gros intestin. (*La Clinique*, 2 mai 1913).
- LESNÉ et BLAMOUTIER. — A propos de la réaction de Schick (C. R. Soc. péd., 18 oct. 1921).
- LEVADITI et MUTTERMILCH. — Mécanisme de l'immunité passive antitoxique (C. R. Soc. Biolog., 26 juillet 1913).
- LÉVY PP. — Le bacille diphtérique dans l'organisme et la Société (Th. Paris 1914, et *An. Méd.*, T. II, n° 5).
- LÉVY P. P. et de LÉOBARDY. — Note sur le pouvoir immunisant du sérum des porteurs de germes diphtériques (*An. Méd.*, T. VI, n° 2).
- LÉVY P. P. — Voir : Weill Hall et P. P. Lévy. — Cayrel, P. P. Lévy et J. de Léobardy. — J. Renault et P. P. Lévy.
- LÉVY R. — Voir : Rohmer et R. Lévy.
- LOISEAU. — Voir : Nicolle et Loiseau.
- MARÇAIS. — La réaction de Schick. — Th. Paris, n° 536, 1920-21.
- MARFAN. — Leçon clinique sur la diphtérie, 1905.
- MARFAN. — Absence d'anaphylaxie chez l'homme à la suite d'injections répétées de sérum antidiphtérique (C. R. Soc. Méd. h. P., 15 juillet 1904).
- MARFAN. — Innocuité des injections sous-cutanées de sérum hétérogène même chez les sujets en état d'anaphylaxie. — Diminution possible de l'activité thérapeutique des sérums antitoxiques chez

- les sujets en état d'anaphylaxie (C. R. Soc. Méd., h. P., 9 oct. 1915).
- MARFAN et LE PLAY. — Recherches sur la présence de précipitatives dans le sang des malades faisant des accidents sériques au cours de la sérothérapie antidiphthérique (C. R. Soc. Méd. des h. P., 24 mars 1905).
- MARIE P. L. — Voir : Aviragnet, Weill, Hallé et P. L. Marie. — Armand Delille et P. L. Marie — Méry, H. Guinon et P. L. Marie. — Lereboullet et P. L. Marie. — Lereboullet, P. L. Marie et Brizard. — Aviragnet, Lereboullet et P. L. Marie.
- MATHÉ L. — Sérothérapie préventive. Etat actuel de la question. Indication. — Th. Paris, n° 608, 1900-01.
- MATHÉ L. — Voir Guinon et Mathé.
- MARTIN L. — Sérothérapie antidiphthérique (Collect. Gilbert et Carnot).
- MARTIN L. — Rapport au sujet des réinjections sériques (C. R. Soc. méd. h. P., 19 nov. 1915).
- MARTIN L. — L'immunité contre la diphthérie (*Bull. méd.*, 10 fév. 1917 et 23 mars 1921).
- MARTIN L. — Voir Roux et Martin. — Roux, Martin et Chaillou.
- MARTIN et CHAILLOU. — Traitement et prophylaxie de la diphthérie (10 congrès internat. d'hygiène, Paris 1909).
- MARTIN et CHAILLOU. — Propriétés du sérum antidiphthérique (C. R. Soc. méd. h. P., 1904 et C. R. Soc. Biol., 16 mai 1903).
- MARTIN et DARRÉ. — Rechute de diphthérie au cours d'une rougeole (C. R. Soc. méd. h. P., 10 mars 1911).
- MARTIN et RIST. — Inutilité d'ingestion de pastilles antimicrobiennes ou des sérums antitoxiques pour obtenir l'immunisation antidiphthérique (C. R. Soc. méd. h. P., 7 fév. 1913).
- MARKUSON et AGOPOFF. — Valeur des injections préventives de sérum antidiphthérique (*Arch. Méd. enf.*, 1912, p. 345).
- MÉNARD. — Voir Bécclère, Chambon et Ménard.
- MÉRY H., WEILL-HALLÉ, et PATURIER. — Sérothérapie intensive dans le traitement des angines graves et des paralysies diphthériques (C. R. Soc. Méd. h. P., 3 mai 1910).
- MÉRY H. GUINON et P. L. MARIE. — Etude prophylactique de la diphthérie à l'aide de la réaction de Schick. (C. R. Soc. Méd. h. P., 8 avril 1921).
- METCHNIKOFF. — L'immunité dans les maladies infectieuses, Paris 1901.
- NATHAN M. — L'immunité et la vaccination antidiphthérique d'après les travaux récents (*Pres Méd.*, n° 9, 1920).
- NATHAN LARRIER. — Voir : Netter et Nathan Larrier.
- NETTER et NATHAN LARRIER. — Emploi du sérum antidiphthérique à titre

- préventif dans un service de rougeoleux. (Congrès intern. 1900, sect. péd., p. 425).
- NETTER. — Sur la prophylaxie par les injections préventives de sérum antidiphtérique (C. R. Soc. péd., 14 mai 1900, 5 mai 1901 et 11 juin 1901).
- NETTER. — Les injections préventives de sérum dans les familles (*Presse Méd.*, 22 avril 1902).
- NICOLA. — Voir : Arloing S., Nicola et Antoine.
- NICOLLE et LOISEAU. — Sur les deux propriétés essentielles du sérum antidiphtérique (C. R. Soc. Biol., 20 juillet 1910).
- OLLIER. — Des injections préventives de sérum antidiphtérique chez la femme enceinte et le nouveau-né (Th. Paris, 1903-04).
- PATURIER. — Voir : Méry H., Weill-Hallé et Paturier.
- PAIX. — Recherches critiques et expérimentales sur le sérum antidiphtérique, Son action sur l'organisme, ses accidents (Th. Paris, 1995-96).
- PETIT L. — Voir Breton et L. Petit.
- PETIT. — Le sérum antidiphtérique. Effets physiologiques et cliniques. (Th. Paris 1896-97).
- PETTIT A. — Action de la toxine diphtérique (C. R. Soc. Biol., 7 juin 1918).
- PERRIER. — Sur l'injection intra musculaire de sérum antidipht. (Th. Paris, n° 548, 1920-21).
- PILOD. — Voir Vincent, Pilod et Zoeller.
- PRUVOST. — Thérapeutique, T. II, collection Sergeant, 1920.
- RENARD. — La diphtérino-réaction. Th. Paris, n° 404, 1919-20.
- RENAULT J. — Sur la réaction de Schick (*Ac. méd.*, 10 février 1920).
- RENAULT J. — Sur le bacille diphtérique des porteurs à Schick négatif. (C. R. Soc. md. h. P., 25 avril 1921).
- RENAULT et P.P. LÉVY. — Sur la diphtérinoréaction (*An. méd.*, T. VII, n° 3).
- RENAULT et P.P. LÉVY. — Résistance à l'immunisation antidiphtérique contrôlée par le Schick. (C. R. Soc. péd., 21 juin 1921).
- RENAULT et P.P. LÉVY. — Pathogénie de la diphtérie secondaire et la diphtérino-réaction. Absence d'anergie à la diphtérie dans la rougeole (C. R. Soc. méd. h. P., 11 juin 1920).
- RIEUX et ZOELLER. — La réaction de Schick dans les milieux militaires (C. R. Soc. méd. h. P., 27 mai 1920).
- RIST. — Les paralysies diphtériques sont-elles dues à l'action toxique des corps bacillaires (Soc. péd., 27 mai 1904).
- RIST. — Discussion (C. R. Soc. méd. h. P., 15 avril 1921).
- RIST. — Voir L. Martin et Rist.

- ROHMER P. — Sur la vaccination antidiphtérique après Behring. (*Jour. Méd. fr.*, 1920).
- ROHMER et R. LÉVY. — L'immunisation active contre la diphtérie, ses méthodes et ses résultats (*Arch. méd. enf.*, oct. 1921).
- ROHMER et R. LÉVY. — Sur la perméabilité de l'intestin pour l'antitoxine diphtérique (15^e congrès méd. fr., Strasbourg 1921).
- ROUCHER. — Les porteurs de bacilles diphtériques (Th. Paris 1913).
- ROUSSEL. — Voir Job et Roussel.
- ROUX et YERSIN. — Mémoires fondamentaux (An. inst. Past., décembre 1888, juin 1889 et juillet 1890).
- ROUX et MARTIN L. — Sérothérapie de la diphtérie (An. inst. Past., p. 603, 1894).
- ROUX, MARTIN L. et CHAILLOU. — 300 cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique (*Ann. inst. Pasteur*, 1894, p. 640).
- ROUX. — Rapport sur la sérumthérapie antidiphtérique (Congrès de Budapest 1894, T. II, p. 88).
- ROUX. — Congrès intern. de Bruxelles, 1900).
- ROUX. — Sur la sérothérapie de la diphtérie (C. R. Soc. péd. 1901, n° 3, 5, 6).
- ROZET. — Résultat de la sérothérapie antidiphtérique à l'Hôtel-Dieu d'Orléans (Th. Paris, n° 119, 1903-04).
- SEVESTRE. — Leçon clinique sur la contagion de la diphtérie (*Progrès méd.* 1890).
- SEVESTRE. — Congrès de Moscou 1897, T. III, sect. 6, p. 224-232.
- SEVESTRE. — La prophylaxie de la diphtérie par les injections préventives de sérum (*Rev. mens. malad. enf.*, 1902, p. 262).
- TROUSSEAU. — Leçons cliniques sur la diphtérie à l'Hôtel-Dieu, Paris 1890.
- VARIOT. — Doit-on employer le sérum comme procédé d'immunisation chez l'enfant (*Journ. clinique inf.*, 7 mars 1895).
- VARIOT. — C. R. Soc. méd. h. P., 7 juin 1901.
- VARIOT. — Les injections préventives de sérum antidiphtérique dans la rougeole (C. R. Soc. méd. h. P., 29 mai 1903).
- VINCENT, PILLOD et ZOELLER. — La prophylaxie de la diphtérie dans les collectivités des porteurs de germes. La réaction de Schick (15^e congrès français de méd., Strasbourg 1921).
- VINCENT, PILLOD et ZOELLER. — Sur la réaction de Schick (C. R. soc. Biol., 11 mars 1921).
- VOISIN. — Voir Guinon et Voisin.
- WALBUM (L. E.). — Action exercée par le chlorure de manganèse et d'autres sels métalliques sur la formation d'antitoxine diphtérique et d'aglutine du Bact. coli chez le cheval et la chèvre (C. R. Soc. Biol. 1921, n° 29).

- WEILL: — De la valeur préventive du sérum antidiphtérique (Th. Paris, 1897).
- WEILL-HALLÉ. — Rapport sur la prophylaxie de la diphtérie (C. R. soc. péd., 16 décembre 1919).
- WEILL-HALLÉ. — Voir : Aviragnet, Weill-Hallé et P. L. Marie et H. Méry, Weill-Hallé et Paturier.
- WEILL-HALLÉ. — Voies d'introduction et posologie du sérum antitoxique dans le traitement de la diphtérie (C. R. soc. méd. h. P., déc. 1919, p. 26).
- WEILL-HALLÉ et H. LEMAIRE. — Conditions de la persistance de l'immunité passive antidiphtérique ; ses relations avec la présence de sérum autitoxique dans le sang et avec l'apparition de précipitine (C. R. Soc. Biol. 21 janvier et 21 juillet 1906).
- WEILL-HALLÉ et H. LEMAIRE. — Antitoxine et précipitine (C. R. soc. Biol., 16 nov. 1906).
- WEILL-HALLÉ et H. LEMAIRE. — Action empêchante d'un antisérum sur la production de précipitine (C. R. soc. Biol., 20 juillet 1907).
- WEILL-HALLÉ et H. LEMAIRE. — Caractère de l'immunité passive conférée par la sérothérapie (*Pr. Méd.*, n° 41, 1908).
- WEILL-HALLÉ et PP. LÉVY. — Prophylaxie de la diphtérie (*Sem. Méd.*, 5 sept. 1909).
- WEILL-HALLÉ, J. HALLÉ et BLOCH MICHEL. — Choc anaphylactique dans la sérothérapie antidiphtérique (C. R. soc. péd., 11 fév. 1913).
- WEILL-HALLÉ et LAULÉRIE. — La prophylaxie antidiphtérique par la vaccination (*Journ. Méd. fr.*, 1920).
- WEINBERG. — Voir : Gilbert et Weinberg.
- YERSIN. — Voir : Roux et Yersin.
- ZLATOWSKA. — Sérothérapie en général. — Th. Paris 1897.
- ZALAT et NISKY. — Ce que disent les adversaires de la sérothérapie (*Lyon méd.*, 17 mai 1895).
- ZÖLLER. — Voir : Rieux et Zöller. — de Lavergne et Zöller. — Vincent, Pillod et Zöller.

LANGUE ANGLAISE

- BIRNBERG. — La réaction de Schick et ses applications pratiques (*St-Paul méd. Journ.*, 1915, T. XVII, p. 204).
- BLUM J. — Immunisation active contre la diphtérie. Résultats obtenus dans une importante institution d'enfants (*New-York méd. Journ.*, 2 février 1918).

- BRAUN. — Immunisation des cobayes par de faibles doses de toxine diphtérique (*Journ. of méd. Res.*, T. 27, f. 4, p. 445-455).
- BUNDESEN. — La réaction de Schick d'après 800 expériences (*Jour. of. am. med. ass.*, 10 avril 1915).
- GOODMANN. — Durée de l'immunité passive dans la diphtérie par les injections de sérum (*Jour. of inf. dis.*, 20 oct. 1908).
- GRAEF et GINSBERG. — Quelques observations de la réaction de Schick (*Journ. of Am. med. ass.*, 10 avril 1915, p. 1206).
- GUTHRIE C. G., MARSHALL B. C. et MOSS W. L. — Expérience d'inoculation du bacille diphtérique virulent dans la gorge de l'homme. (*Bull. of the Johns Hopkins (Hospital Baltimore)*, décembre 1921)
- JOHNSON. — La réaction de Schick dans la réceptivité à la diphtérie. Résultats sur 500 cas (*Méd. R. New-York* 1918, n° 12, vol. 94, p. 495).
- KOLMER et MOSHAGE. — La réaction de Schick dans l'immunité à la diphtérie (*Am. Journ. of Dis of Chil.*, 1915, vo. 9, page 189).
- LEET. — *Lancet*, 1920.
- LINENTHAL et RUBIN. — L'usage de la réaction de Schick dans une institution d'enfant (*Boston méd. and Surg. Jour*, 1915, T. 23, p. 427).
- MOODY. — L'intradermo à la toxine diphtérique (*Journ. of A. med. ass.*, 10 avril 1915, p. 1206).
- OVERTON, ZINGHER et TUARLL. — Etude sur la diphtérie à Claveland (*Journ. of infect. Dis.*, 1916, T. 18, p. 607).
- PARK W. — La réaction de Schick et ses applications pratiques. (*Mouthly Bull. depart. Healt* 1914, T. 30, p. 27).
- PARK W. — Immunisation pratique contre la diphtérie (*Med. clini. Amer. Philadelphie* 1918-19).
- PARK W. — Résultat de l'immunisation par le mélange toxine-antitoxine (*Proc. soc. exper. biol. Med. New-York* 1918-19, T. 16, p. 116).
- PARK W. — Immunisation de l'enfant contre la diphtérie. *New-York méd. Journ.*, 1919, T. 4 et 25).
- PARK W., ZINGHER et SEROTA. — La réaction de Schick et ses applications pratiques (*Arch. of pédiat.* 1914, T. 31, n° 7, p. 481).
- PARK W. et ZINGHER. — Applications pratiques tirées de la réaction de Schick (*Proc. of New-York Pathol. Soc.*, oct. 1914 et T. XV, 1915).
- PARK W. et ZINGHER. — Recueil des articles écrits de 1914 à 1915 dans : Board of Health.
- PUBLIC HEALTH REPORT. — Washington, 16 mai 1919, vol. 34, n° 20, p. 1063. Réaction de Schick et immunisation contre la diphtérie.
- SCHICK. — Le facteur prédisposant dans la diphtérie (*New-York méd. Journ.*, 17 août 1921).

- SMITH TH. — Différence de la sensibilité vis-à-vis de la toxine diphtérique parmi les cobayes; transmission héréditaire (*Journ. of méd. Res.*, 3 février 1905).
- SMITH TH. — Immunité active par les mélanges neutres de toxine et d'antitoxine diphtérique (*Journ. of exp. med.*, T. 9, 2, 1909, p. 241-256).
- WEAVER et MUHER. — Valeur diagnostique de la réaction de Schick. (*Journ. of inf. dis.* 1915, p. 292).
- WRIGHT L. T. — L'épreuve de Schick essayée chez les nègres. (*Jour. of inf. Dis.*, T. 21, sept. 1917).
- ZINGHER. — Immunisation active des enfants contre la diphtérie (*Am. journ. of Dis. of Chil.*, août 1918).
- ZINGHER. — La réaction de Schick dans l'armée territoriale. (*Am. Journ. med. assoc.* 1918, p. 227).
- ZINGHER. — La réaction de Schick et ses applications pratiques. (*Med. rev.* 1918, T. 37, p. 572).
- ZINGHER. — Préparation et mode d'emploi du mélange toxine antitoxine pour l'immunisation active contre la diphtérie (*Journ. of infect. Dis.*, nov. 1917, p. 473, du n° 5).
- ZINGHER. — Mode d'emploi de la toxine diphtérique dans la réaction de Schick et moyens de contrôle de cette réaction. (*Am. Journ. of Dis. of Chil.*, avril 1916).
- ZINGHER. — L'œuvre de prophylaxie contre la diphtérie dans les écoles publiques de New-York (*Journ. of am. méd. assoc.*, Chicago, 10 sept. 1921).

LANGUE ALLEMANDE

- ABEL RUDOLF. — Sur le pouvoir protecteur du sérum sanguin des sujets convalescents et des sujets sains contre des doses mortelles pour le cobaye de cultures diphtériques et de toxine diphtérique. (*Deut. méd. Woch.* 1894, Jarg. XX, p. 899).
- BAUER. — Immunisation active de l'homme (*Arch. f. Kind.* LXVI 1918).
- BEHRING. — Communications au sujet du nouveau vaccin antidiphtérique (*Deut. méd. Woch.* 8, 15 et 22 mai 1913).
- BIELER. — Etude rétrospective de 633 enfants vaccinés contre la diphtérie en 1913 (*Deut. méd. Woch.*, 1920).
- BINGEL. — Action d'une injection intracutanée de toxine diphtérique dans la peau et teneur des sérums en antitoxine chez l'homme (*Munch. med. Woch.*, 29 juin 1909).

- BUSSON et LOEWENSTEIN. — (*Zeitsch. f. exp. Path. u. Ther.* LXX, 1915 et *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, X, 1920).
- COBETT. — Le sérum de cheval normal contient-il une antitoxine (*Munch. med. Woch.*, 29 janvier 1919).
- DEHN et HAMBURGER. — Ce que devient une antitoxine d'espèce étrangère dans l'organisme humain. — Durée de l'immunité passive (*Wein. Klin. Woch.*, 4 juillet 1907, p. 817).
- ESHERICH et KLEMENSIEWICZ. — Sur un corps protecteur existant dans le sang des sujets guéris de la diphtérie (*Cent. Bl. Bakt.* 1895, p. 53).
- FISCHL et WUNSCH. — Sur les corps protecteurs dans le sang des nouveau-nés (*Prager zetsch. f. Heilk.* 1895, Band XVI).
- GROER et KASSOWITZ. — Etude sur l'immunité naturelle antidiphtérique (*Zeitsch. f. Immun. u. exper. Ther.*, 12 mai 1914, 10 juin 1914, 5 mai 1917, 28 mai 1919, 1920 page, page 154 à 177).
- LIPSTEIN. — Immunisation au moyen du bacille diphtérique (*Cent. Bl. f. Bakt. I. O.*, 22 août 1903).
- LOOS. — Sur la réaction au sérum sanguin contre la toxine diphtérique chez les enfants bien portant et chez les enfants atteints de diphtérie (*Jahrb. f. kinderh. und phys. Erz.* 1896, p. 360).
- MARY. — Dosage de très petites quantités d'antitoxine diphtérique (*Cent. Bl. f. Bakt. I. O.*, 27 avril 1904).
- MORGENROTH et LÉVY R. — Sur la résorption de l'antitoxine diphtérique (*Zeitsch. für Hyg.*, nov. 1911, p. 69).
- ORLOWSKY. — Propriétés antitoxiques du sérum sanguin chez l'enfant (*Deut. med. Wochens.* 1895, p. 400).
- OPITZ. — Immunisation de l'homme par la toxine diphtérique (*Jahrb. f. kind.*, T. XCH 1920).
- PFEIFFER et FRIEDBERGER. — Über den Verbleib der bakteriolitischen Immunkörper im tierischen Organismus nach den passiven Immunisierung (*Cent. Bl. f. Bakt. All. I. t.* XXXVII, page 131).
- PIRQUET et SCHICK. — La maladie sérique, Leipzig et Vienne, 1905.
- RAMSON et KITASHIMA. — Pathologie microbienne (Kolle und Wassermann, édit, T. IV, page 487).
- ROHMER (P.). — Sur la vaccination antidiphtérique après Behring (*Ergeb. d. in Medz. und kind.* Band XVI).
- ROEMER et JAMES. — Dosage de faibles quantités d'antitoxine diphtérique (*Zeitsch. f. Imm.*, 24 août 1909).
- ROEMER. — Mise en évidence de quantités minimales d'antitoxine diphtérique (*Zeitsch. f. Imm.*, 24 août 1909).
- SCHICK. — L'intradermo réaction à la toxine diphtérique chez l'homme comme contrôle de l'injection prophylactique de sérum antidiphtérique (*Munch. Med. Woch.*, 1913, p. 2608).

- SCHICK et MAGYAR. — Sur l'intradermo à la toxine diphtérique chez l'homme (*Jahrb. f. kinderheilk.*, t. XXVI, f. 4 p. 435, 1913).
- SCHICK. — Sérothérapie antidiphtérique expérimentale chez l'homme (*Zeitsch. f. die ges. exp. Med.*, 1914, p. 83).
- SCHICK et KARASAWA. — Recherches sur la teneur en antitoxine diphtérique du sang humain (*Jahrb. f. kindh.* 1910, T. XXITI, p. 264).
- SHIBAYANA. — Über die Wirkung der bakteriologischen Heil sera bei Wiederholten Injectionen (*Cent. Bl. f. Bakt.*, 23 juin et 7 juillet 1906).
- SCHÜTZ. — Verschiedenen artiger Immunsera aus dem tierischen Organismus (*Festsch. f. Koch*, 1903, p. 657).

BOLDIREFF. — Essai de l'immunisation de l'homme par la toxine diphtérique et sur l'immunisation en général (En russe, Roussk Wratch, 27 sept. et 10 oct. 1903).

ELIZALD. — Prensa medico argentina, 1919, p. 293).
